

**VERGLEICH ZWEIER DOSIERUNGEN
BEI INTRAVENÖSER UND PERORALER BEHANDLUNG
DEPRESSIVER PATIENTEN MIT CLOMIPRAMIN**

FRANZ XAVER OBERMAIER

1986

Aus der Psychiatrischen Klinik
der Universität München

Vorstand:

Professor Dr. H. Hippius

VERGLEICH ZWEIER DOSIERUNGEN
BEI INTRAVENÖSER UND PERORALER BEHANDLUNG
DEPRESSIVER PATIENTEN MIT CLOMIPRAMIN

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Franz Xaver Obermaier

aus

München

München 1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Professor Dr. H. Hippius

Mitberichterstatter : Professor Dr. G. Paumgartner

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter : Dr. G. Jungkunz

Dekan : Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 08.01.1987

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. <u>EINLEITUNG</u>	1-7
1.1 Historische Vorbemerkungen zur Depressions- behandlung	1-3
1.2 Pharmakologie von Clomipramin	3-4
1.3 Klinische Untersuchungen zur Frage der Dosis und Applikationsart von Clomipramin	5-6
1.4 Fragestellung	6-7
2. <u>METHODIK</u>	7-14
2.1 Studienart	7
2.2 Patienten	7-8
2.2.1 Einschlußkriterien	7-8
2.2.2 Ausschlußkriterien	8
2.3 Behandlungsplan	8-9
2.4 Zusatzuntersuchungen	9-10
2.4.1 Psychopathometrie	9-10
2.4.2 Laboruntersuchungen	10
2.5 Labormethoden	10-12
2.6 Auswertung	12-14
2.6.1 Definition des Therapieerfolges	12-13
2.6.2 Statistik	13-14

	Seite
3.	<u>ERGEBNISSE</u> 15-47
3.1	Patientenbeschreibung 15-23
3.2	Responder, mittlere Responder, Nonresponder 23-28
3.3	Vergleich der Behandlungsgruppen 29-47
3.3.1	Therapieerfolg 29-37
3.3.2	Plasmaspiegel in den einzelnen Behandlungsguppen 37-44
3.3.3	Prolaktionwerte 45-46
3.3.4	Plasmaspiegel und Therapieerfolg 46-47
4.	<u>DISKUSSION</u> 48-66
4.1	Methodik 48-50
4.2	Therapieerfolg 50-53
4.3	Vergleich der Behandlungsgruppen 53-57
4.4	Plasmaspiegel 58-66
5.	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u> 66-67
6.	<u>LITERATUR</u> 68-77
7.	<u>ANHANG</u> 78-96

- Danksagung -

Danken möchte ich Herrn Prof. Dr. H. Hippus für die großzügige Überlassung des Themas. Weiterhin gilt mein besonderer Dank Herrn Dr. G. Jungkunz, der mich während der Arbeit betreute und mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand. Herrn Dr. H.-J. Kuß sei an dieser Stelle für die vielen Informationen über die Labormethoden zur Clomi- und Prolaktinbestimmung gedankt.

1. EINLEITUNG

1.1 Historische Vorbemerkungen zur Depressionsbehandlung

Die Behandlung der Depression hängt eng zusammen mit deren Verständnis und ist abhängig von den wissenschaftlichen Erkenntnissen und dem religiösen und philosophischen Denken der jeweiligen Zeit. Bis zum Beginn des 19. Jahrhunderts waren die psychiatrischen Krankheiten mehr eine Domäne der Philosophie als der Medizin. Die Kranken waren "daemoniaki", wurden exorziert und grausamsten Behandlungen ausgesetzt.

Jedoch beschäftigten sich auch die Ärzte bereits in der Antike mit psychischen Krankheiten. Hippokrates (460 - 377 v. Chr.) empfahl bei Melancholie Fomentum (Hanfart), Helleborus (Nieswurz) und Mandragora (=Alraune); Aeskulapiades (128 - 56 v. Chr.) Musik, Beschäftigung, Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsübungen. Celsus (30 v. Chr. - 30 n. Chr.) hielt die Regelung des Schlafes für wichtig. In späteren Jahrhunderten wurden mannigfache pflanzliche, metallische und mechanische Mittel, wie z.B. Schröpfköpfe verwendet. Man versuchte, die "Materia melancholica" als krankheitserzeugende Substanz auszutreiben. Im 17. Jahrhundert begann man dann mit somatischer Depressionstherapie: Hoffmann (1660 - 1742) verwandte Helleborus, Aderläs-

se und Mittel, die die Blutzirkulation im Gehirn regeln sollten. Engele führte 1844 dann Opium in die Therapie der Depressionen ein (44).

Auch mit Digitalis wurden therapeutische Versuche unternommen. Bumke führte dann zu Beginn des 20. Jahrhunderts zur Beruhigung der inneren Getriebenheit Brom ein. 1928 empfahl Lange: Opium und dessen Derivate, Brom zur Dämpfung der inneren Unruhe, Paraldehyd gegen die Schlafstörungen. Darüberhinaus ruhige und gleichmäßige Lebensführung, Vermeidung einer Gravidität und Aufnahme in eine geschlossene Anstalt (44).

1932 führte Sakel die Insulintherapie ein (61).

1934 begann mit der chemischen Heilkrampfbehandlung eine neue Ära der somatischen Therapie der Depressionen; Meduna griff eine Idee Weickhardts (1798) auf und verwandte dazu Campher, ab 1935 dann Pentamethylentetrazol (=Cardiazol) (45,46).

Der medikamentös ausgelöste Heilkrampf wurde dann vom Elektrokrampf abgelöst (12). 1952 wies Zeller die MAO-Hemmung durch Iproniaziod nach, einem Tuberkulostatikum, das dem Isoniaziod strukturähnlich ist (73). Loomer e.al. (41) und Crane (14) wendeten es 1957 mit gutem Erfolg als Antidepressivum klinisch an. 1957 beschrieb Kuhn die antidepressive Wirkung von Imipramin, einem tricyclischen Antidepressivum (38). Damit waren die beiden, bis heute für

die medikamentöse, antidepressive Therapie wichtigsten Medikamentengruppen entdeckt.

1.2 Pharmakologie von Clomipramin

Die tricyclischen Antidepressiva werden vom Gastrointestinaltrakt schnell aufgenommen und vollständig resorbiert. Die systemische Bioverfügbarkeit variiert wegen eines first-pass- Metabolismus in der Leber zwischen 29 % und 77 % (bei Imipramin). Maximale Plasmaspiegel treten 1 - 2 Stunden nach oraler Gabe und 30 - 60 Minuten nach intramuskulärer Injektion auf. Die Hauptinaktivierung der tricyclischen Antidepressiva erfolgt in der Leber (15).

Demethylierung, dann N-Oxidation und Ringhydroxylierung und schließlich Glukoronidierung. Circa 30 % der Dosis unterliegen einem enterohepatischen Kreislauf. Die Halbwertszeiten der tricyclischen Antidepressiva liegen zwischen 9 und mehr als 90 Stunden (15).

Viele Metabolite der tricyclischen Antidepressiva besitzen ebenfalls antidepressive Wirkungen. Der wirksame Metabolit des Clomipramin ist das Desmethylclomipramin (15).

Der antidepressive Effekt der tricyclischen Antidepressiva soll nach 10 Tagen eintreten (15).

Clomipramin speziell hemmt die Serotonin-Wiederaufnahme in die Neuronen. Die Konzentration von 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA), Abbauprodukt des Serotonins, fällt jedoch nach 3-wöchiger Clomipraminbehandlung in der Cerebrospinalflüssigkeit ab (67).

Eine Veränderung des Dopamin- u. Tryptophanliquorspiegels ist nach 3-wöchiger Clomipraminbehandlung nicht festzustellen. Das legt die Vermutung nahe, daß die Abnahme des 5-HIAA Spiegels bei Clomipraminbehandlung durch eine verminderte Aktivität der Tryptophanhydroxylase bedingt ist (67).

Bei einer Plasmakonzentration von > 300 nmol/l soll Clomipramin eine rezeptorblockierende Wirkung auf 5-HT Rezeptoren entfalten. Solche pharmakologischen Effekte wurden auch bei hohen Dosen anderer Tricyclischer Antidepressiva wie Amitriptylin und Nortriptylin beschrieben, was eine Hemmung der serotonergen Erregungsübertragung bedeuten kann (67).

Desmethyldomipramin, ein wichtiger Metabolit des Clomipramins, hemmt dagegen vorwiegend die Noradrenalin Wiederaufnahme in die Präsynapsen. Beim Menschen sinkt die Liquorkonzentration des Noradrenalinmetaboliten 4-hydroxy-3-methoxyphenyl-glycols (MHPG) (67).

Welcher pharmakologischen Wirkung letztendlich die therapeutischen Wirkungen zuzuschreiben sind, ist ungeklärt.

1.3 Klinische Untersuchungen zur Frage der Dosis und Applikationsart von Clomipramin.

Die Antidepressiva wurden zur Zeit ihrer Einführung nur oral verabreicht (14, 38, 41). Seit Mitte der sechziger Jahre werden sie nun auch mit wechselndem Erfolg intravenös gegeben (65), Morel-Maroger (1968) (51) sieht den Vorteil der intravenösen Applikation im rascheren Wirkungseintritt, geringeren Nebenwirkungen und besserem Allgemeinergebnis. Die klinischen Erfahrungen scheinen eine Überlegenheit der intravenösen Applikation über die orale Behandlung depressiver Patienten aufzuzeigen (51, 25, 29). Besonders bei therapieresistenten Fällen, die ca. 1/3 ausmachen, soll eine intravenöse Behandlung Vorteile bringen (36). Die Wirkung der Infusionen auf das subjektive Befinden der Kranken soll sich gewöhnlich schon in den ersten Tagen deutlich bemerkbar machen. Kielholz sieht die Vorteile der Infusionstherapie im raschen Wirkungseintritt, im intensiven therapeutischen Effekt (da die verzögerte Magen-Darm-Resorption sowie der Abbau der antidepressiven Wirksubstanz in der Leber umgangen werden) und in der Möglichkeit einer niedrigeren Dosierung (Armvene - Lungenkreislauf - Gehirnarterie) (36). Nach den Ergebnissen von Banki (1978) (8) und Saletu (1978) (62) mit Dibenzepin und Langer (1982) (39) mit Clomipramin musste praktisch jede antidepressive Behandlung mit einer Infusion eingeleitet werden.

Im Gegensatz dazu zeigen die einzigen kontrollierten Studien von Escobar e.al. (1973) (20) und Faravelli e.al. (1983) (22) keine Überlegenheit der intravenösen Behandlung mit Clomipramin über die orale Behandlung.

Über den Einfluß der Dosis auf den Therapieerfolg gibt es nur sehr wenige Untersuchungen. Hole hält eine Dosis von 75 mg Clomipramin für eine Unterdosierung (30).

1.4 Fragestellung

In dieser Studie soll nun untersucht werden zum einen,

1. ob eine Applikationsart bei Clomipraminbehandlung der anderen überlegen ist,
 2. ob die Dosis des applizierten Antidepressivums einen Einfluß auf den Therapieerfolg besitzt, mit einer bestimmten Dosis einen Erfolg zeigt,
 3. ob es Zusammenhänge zwischen Plasmaspiegel von Clomipramin und Desmethylclomipramin und klinischer Wirkung gibt
 4. welche Patienten auf die Behandlung ansprechen
- und schließlich

5. ob endokrinologische Veränderungen bei der Behandlung auftreten und
6. ob diese mit dem Therapieerfolg in Zusammenhang stehen.

2. METHODIK:

2.1 Studienart:

Es wurden 2 voneinander unabhängige Doppelblindprüfungen mit fixer Dosierung durchgeführt, so daß vier Behandlungsgruppen entstanden. In der einen Gruppe wurde den Patienten entweder 75 mg Clomipramin täglich oral oder intravenös verabreicht. In der anderen Prüfung bekamen die Patienten 150 mg Clomipramin oral pro Tag oder 150 mg intravenös. Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgte durch einen vorher festgelegten Randomisierungsplan.

In die Studie wurden nur stationäre Patienten einbezogen, bei denen eine pharmakologische Depressionsbehandlung indiziert war.

2.2 Patienten:

2.2.1 Einschlusskriterien:

Eingeschlossen werden sollten Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahren mit depressivem Syndrom im Rahmen einer

endogenen Depression. Die diagnostische Beschreibung erfolgte entsprechend der International Classification of diseases, 9th revision, 1980 (ICD) (17). Eine zusätzliche diagnostische Beschreibung erfolgte nach dem Diagnostischen und Statistischen Manual der American Psychiatric Association (DSM III, 3 rd ed, 1980) (2). Aufgenommen wurden nur Patienten mit informiertem Einverständnis gemäß KMS Nr. V 101863 und IA 8-5/112614.

2.2.2 Anschlußkriterien:

Als solche galten Schwangerschaft, schwere körperliche Erkrankungen, insbesondere erhöhte Krampfbereitschaft, Herz- und Kreislaufinsuffizienz, Reizleitungsstörungen, Glaukom.

2.3 Behandlungsplan:

Die Patienten wurden durch einen vorher festgelegten Randomisierungsplan in die Behandlungsgruppen eingeteilt. Vor Beginn der Studie hatten die Patienten eine mindestens 5-tägige Wash-out Periode bei antidepressiver Vorbehandlung, bei Neuroleptikavorbehandlung eine mindestens 4-wöchige Wash-out Periode.

Nach Beendigung der Wash-out Periode erhielt jede der 4 Behandlungsgruppen 14 Tage Infusionen und Tabletten* (Dosierung gemäß Schema des Doppelblindversuches), an-

schließend 14 Tage Anafranil peroral; je nach Gruppe 75 oder 150 mg.

* Infusionsbeginn beziehungsweise Tabletteneinnahme täglich 8.30 Uhr, Infusionsende 11.30 Uhr.

Bei allen Patienten wurde einmal wöchentlich ein EEG und ein EKG abgeleitet und es wurden Blutdruck, Puls und Gewicht bestimmt. Ebenso wurden bei Abbruch oder Beendigung der Therapie ein EEG und ein EKG angefertigt.

2.4 Zusatzuntersuchungen

2.4.1 Psychopathometrie

Für die vorliegende Untersuchung wurde zur Dokumentation des psychopathologischen Befundes folgende Selbst- und Fremdratings verwendet:

1. Hamilton Depression Scale (HAMD, 1960), (27)
2. Beschwerdenliste (B-L, D.v. Zerssen, 1971), (74)
3. Eigenschaftswörterliste (Version EWL-K, W. Janke u. G. Debus, 1977) (33).

Die Untersuchungen wurden vor der Wash-out-Periode und mit Ausnahme der EWL am 1., 3., 5., 7., 9., 12., 14., 17., 21. und 28. Behandlungstag durchgeführt.

EWL wurde angewandt zur Selbstbeschreibung von Befindlichkeitsveränderungen im Rahmen der Studie (=Therapiever-

laufsindikator). Es wurden 5 Syndromscores gebildet: a) Allgemeine Desaktivität, b) Emotionale Gereiztheit, c) Angst, d) Deprimiertheit, e) Erregtheit.

Die Daten wurden bei allen Patienten erhoben an den Versuchstagen 0, 7, 14, 21 und 28.

2.4.2 Laboruntersuchungen

Den Patienten wurde täglich um 8.30 Uhr, vor Beginn der Infusion bzw. Tabletteneinnahme, Blut durch Punktion einer Armvene abgenommen. Es wurden die Wirkstoffspiegel von Clomipramin und Desmethylclomipramin, sowie Serumprolactin bestimmt an den Versuchstagen 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 17, 21 und 28.

Ein Routinelabor, bestehend aus der Bestimmung von Gesamtbilirubin, GOT, GPT, Kreatinin im Serum, kleinem Blutbild sowie einem Urinstatus, wurde bei jedem Patienten an den Versuchstagen 2, 14, 21, 28 bzw. bei Abbruch der Therapie durchgeführt.

2.5 Labormethoden

Zur Bestimmung von Clomipramin und Desmethylclomipramin wurden 10 ml Blut abgenommen, zur Bestimmung von Prolactin 6 ml, jeweils in heparinisierten Monovetten. Das Blut wurde sofort zentrifugiert, anschließend wurde das Plasma abpipettiert und eingefroren. Die Proben wurden nach Be-

endigung der Untersuchung ohne Kenntnis der Diagnosen und der psychopathologischen Befunde im Labor der Psychiatrischen Klinik München analysiert. Im einzelnen kamen folgende Methoden zur Anwendung:

1. Clomipramin- und Desmethylclomipraminbestimmung:

Diese Werte wurden mit Hilfe der "quantitativen High-performance Liquid chromatographic Assay" bestimmt. Clomipramin und Desmethylclomipramin wurden im Plasma bestimmt. Sie wurden mit einer Base extrahiert und der Extrakt wurde in einem Hochleistungsflüssigkeitschromatographen eingebracht. Die Substanzen wurden mit einem UV-Detektor bei 214 nm gemessen, als Standard diente dabei Clomipramin. Diese Methode erlaubt die Messung von Konzentrationen bis herunter zu 2 ng. Mit diesem Verfahren wurde eine quantitative Trennung von der Muttersubstanz Clomipramin und deren Metabolit Desmethylclomipramin erreicht.

Es wurden Zweifachbestimmungen durchgeführt, davon der Mittelwert als Konzentration angegeben. Abweichungen von mehr als 10 % wurden nicht toleriert.

2. Prolactin-Bestimmung: Es wurden die Plasmaspiegel der Substanz bestimmt. Zur Anwendung kam das "Prolactin-Radio-Immuno-Assay mit PRL-125. Dieser Test basiert auf der Konkurrenz zwischen radioaktivem Prolactin (J-125) und Prolactin in den Patientenserum um die Bindung an spezifische Prolactin-Antikörper. Die nach der Inkuba-

tionszeit an den Antikörper gebundenen Komponenten werden durch Fällung mit einer Präzipitationslösung (Gemisch aus zweitem Antikörper und Polyäthylenglykol (PEG) von den freien Komponenten getrennt. Nach der Zentrifugation und dem Abgießen des Überstandes wird die Radioaktivität im Präzipitat gemessen. Die Ergebnisse werden in der Einheit $\mu\text{E/ml}$ angegeben. Es wurden wie bei der Clomipraminbestimmung Zweifachbestimmungen durchgeführt, davon wurde der Mittelwert als Konzentration angegeben. Eine Abweichung über 5 % wurde nicht toleriert.

2.6 Auswertung:

2.6.1 Definition des Therapieerfolges

Die Erfolgskriterien wurden vor Beginn der Auswertung erstellt. Je nach Therapieerfolg wurden die Patienten als Responder, Mittel- oder Nonresponder bezeichnet. Als Responder galten solche Patienten, die am Ende der Untersuchung nach der Hamilton Rating Scale einen Wert ≤ 6 aufwiesen, als Mittelresponder solche, die einen Wert zwischen 7 und 12 hatten und als Nonresponder wurden die Patienten bezeichnet, deren Hamiltonwert > 12 war.

Bei Unverträglichkeit oder schweren Nebenwirkungen sowie bei akuter Suicidalität wurde die Untersuchung bei dem

betreffenden Patienten abgebrochen und als "Drop out" registriert.

Begründung:

Diese Definition stimmte mit unabhängigen Erfolgskriterien am besten überein. Danach wurden mehr als 90 % der Patienten mit einem Hamilton-Score ≤ 6 innerhalb 4 Wochen entlassen, während Patienten mit einem Hamilton-Score zwischen 7 und 12 bei gleicher Medikation im Mittel erst nach 8 Wochen gut gebessert entlassen wurden. Patienten mit einem Hamilton-Score über 12 wurden alle einer weiter geänderten Therapie unterzogen. Auch erfolgte diese Einteilung da bei Anwendung der Hamilton-Depressions-Skala bei Gesunden in der Regel ein Punktwert zwischen 4 (ROBINSON, 1985) (60) und 6 (FAVA, 1982) (23) gemessen wird. Diese Responderdefinition schien demnach eine Vollremission mit guter Sicherheit zu beschreiben.

2.6.2 Statistik

Die Patientendaten (Biographie, Anamnese, etc.) sowie die während der Untersuchung erhobenen unabhängigen Variablen wurden in einen einheitlichen Dokumentationsbogen mit 85 Variablen übertragen (siehe Anhang). Die Daten wurden auf Lochkarten übertragen und in einem Siemens-Rechner gespeichert.

Die Werte der Selbst- und Fremdbeurteilungsskalen wurden entsprechend des BMDP 2 V Programmes berechnet (= Analysis of Variance and Covariance with Repeated Measures, Department of Biomathematics, 1981). Im einzelnen wurden die vier Behandlungsgruppen, die Therapieerfolge mittels der Einteilung in Responder, mäßige Responder und Non-Responder sowie die Gesamtcores der Selbst- und Fremdbeurteilungsskalen statistisch ausgewertet. Es kamen parametrische und nichtparametrische statistische Verfahren zur Anwendung.

Patientenmerkmale und einmalig erhobene Meßdaten wurden mit einfacher Varianzanalyse oder χ^2 -Test verglichen. Verlaufsp Parameter wurden mit Hilfe einer Zwei-Weg-Varianzanalyse mit Messwiederholungen über Gruppe und Zeit ausgewertet.

Die EWL-Skala wurde an einem zweiten Siemensrechner ausgewertet. Die Daten wurden direkt in den Rechner eingegeben. Hier kam der Students T-Test für unabhängige Stichproben und der U-Test zur Anwendung.

Die Unterschiede der Plasmakonzentration in den drei Erfolgsgruppen wurden mittels des Mann-Whitney-Tests untersucht. Weiterhin wurden mittels Regressions-Analyse Korrelationen zwischen Labordaten und psychopathologischen Daten berechnet.

3. ERGEBNISSE

3.1 Patientenbeschreibung

In die Studie wurden 66 Patienten einbezogen.

Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug 44,3 Jahre, der jüngste Patient war 22 Jahre, der älteste 72 Jahre alt. Es zeigte sich eine doppelgipflige Altersverteilung, Patienten im Alter von 28 - 34 und 41 - 49 Jahren waren besonders häufig. Die Altersverteilung und das Alter in den jeweiligen Gruppen zeigt Tabelle 1. Ein signifikanter Altersunterschied zwischen den Patientengruppen war nicht festzustellen.

Tab. 1: Alter der Patienten (Jahre)

Gruppe	75 p.o.	75 i.v.	150 p.o.	150 i.v.	Alle
Durchschnittsalter	41,5	43,9	43,1	46,9	44,3
Standardabweichung	10,2	13,1	14,2	11,5	12,2
Maximum	55	72	62	70	72
Minimum	27	22	22	22	22

Von den 66 Patienten waren 33 Männer und 33 Frauen. Die Anzahl der männlichen und weiblichen Patienten in den Behandlungsgruppen zeigt Tabelle 2.

Tab. 2: Anzahl männlicher und weiblicher Patienten

Gruppe	75 p.o.	75 i.v.	150 p.o.	150 i.v.	Alle
männlich	8	12	6	7	33
weiblich	7	5	11	10	33

Die mittlere Größe der Patienten betrug 169,7 cm.

Das Gewicht der Patienten betrug 69,7 kg bei einem Minimalwert von 45 kg und einem Maximalwert von 112 kg. Gruppe 75 i.v. ist mit einem mittleren Gewicht von 76 kg schwerer als die anderen Gruppen ($P=0,037$).

Diagnosen: 56 Patienten (= 89 %) litten an einer endogenen Depression (monopolar oder bipolar (ICD 296.1 bzw. 296.3), 4 Patienten an einer neurotischen Depression und jeweils 1 Patient litt an arteriosklerotischer Demenz, schizoaffektiver Psychose oder depressiver Persönlichkeitsstörung.

Die Häufigkeit der einzelnen Diagnosen in den Behandlungsgruppen, aufgeschlüsselt nach ICD und DSM-III, zeigt Tabelle 3 und 4.

Tab.3 : Diagnosen nach ICD

ICD	75 p.o.	75 i.v.	150 p.o.	150 i.v.	Gesamt
290.4 (arteriosklerot. Demenz)	1	0	0	0	1
295.7 (schizoaffektive Psychose)	0	1	0	0	1
296.1 (endogene Depression)	9	10	14	11	44
296.3 " "	4	2	2	4	12
300.4 (neurot. Depression)	0	2	0	2	4
301.8 (depressive Persönlichkeitsstörung)	0	0	1	0	1

Tab. 4: Diagnosen nach DSM III

DSM III	75 p.o.	75 i.v.	150 p.o.	150 i.v.	Gesamt
296.22	0	1	0	0	1
296.23	2	0	0	0	2
296.24	0	1	1	0	2
296.30	0	2	0	2	4
296.32	0	1	0	1	2
296.33	6	4	7	5	22
296.34	2	3	4	4	13
296.36	1	1	1	2	5
296.52	1	0	0	1	2
296.53	0	0	1	3	4
296.54	2	0	1	1	4
296.56	1	0	0	0	1

Syndrom: 68 % der Patienten (imponierten psychomotorisch) gehemmt, 32 % agitiert.

Tab. 5: Syndrom

Gruppe	75 p.o.	75 i.v.	150 p.o.	150 i.v.	Gesamt
gehemmt	10	10	12	11	43
agitiert	4	5	5	6	20

Mit 92 % überwogen die endogenen Depressionen, 6,5 % waren neurotisch, 1,5 % reaktiv.

Tab. 6: Typ

Gruppe	75 p.o.	75 i.v.	150 p.o.	150 i.v.	Gesamt
endogen	14	13	16	15	58
reaktiv	0	0	1	0	1
neurotisch	0	2	0	2	4

Polarität: Die Mehrzahl der Patienten (62 %) litt an einer unipolaren Depression, je 19 % litten an einer bipolaren Depression mit hypomanischer Nachschwankung bzw. einer manisch-depressiven Erkrankung. Die Verteilung in den Behandlungsgruppen zeigt Tabelle 7.

Tab. 7: Polarität

Gruppe	75 p.o.	75 i.v.	150 p.o.	150 i.v.	Gesamt
unipolar	6	11	11	11	39
bipolar I	3	2	5	2	12
bipolar II	5	2	1	4	12

Bei 1/3 der Patienten zeigten sich synthyme Wahnideen.

Tab. 8: Anzahl der psychotischen Patienten

Gruppe	75 p.o.	75 i.v.	150 p.o.	150 i.v.	Gesamt
nicht psychotisch	10	10	10	12	42
psychotisch	4	5	7	5	21

Die Familienanamnese erwies sich in 51 % der Fälle als unauffällig, bei 36,5 % zeigten sich affektive Psychosen, bei den Übrigen 12,5 % andere psychische Erkrankungen. Siehe Tabelle 9.

Tab. 9: Familienanamnese

Gruppe	75 p.o.	75 i.v.	150 p.o.	150 i.v.	Gesamt
unauffällig	6	10	8	8	32
positiv affektiv	6	4	6	7	23
positiv in Bezug auf andere psychische Erkrankungen	2	1	3	2	8

Das Alter bei der Ersterkrankung lag im Durchschnitt der Patienten bei 32,6 Jahren (Range 54 Jahre). Am häufigsten manifestierte sich die Erkrankung erstmals im Alter von 20 - 25 Jahren.

Das Ersterkrankungsalter in den verschiedenen Gruppen unterschied sich nicht signifikant.

Die Zeit zwischen Erstmanifestation der Krankheit und der Studie lag zwischen 0 und 38 Jahren, im Mittel bei 12 Jahren.

Die Zahl der Krankheitsphasen einschließlich der in der Studie behandelten Episode lag bei 4,6 (Range)). Bei 7 Patienten handelt es sich um eine Erstmanifestation.

Die durchschnittliche Phasendauer betrug bei 23 % der Patienten 0-2 Monate, bei 31 % 2-4 Monate, bei 3 % 6-8 Monate und bei 28% 8 Monate und mehr. Siehe Tabelle 10.

Tab.10: Durchschnittliche Dauer der früheren Phasen (Anzahl der Patienten)

Gruppe	75 p.o.	75 i.v.	150 p.o.	150 i.v.	Gesamt
0-2 Monate	3	3	3	5	14
2-4 Monate	2	5	6	6	19
4-6 Monate	2	2	1	4	9
6-8 Monate	1	1	0	0	2
8 Monate und mehr	6	4	5	2	17

Jetzige Krankheitsdauer bis zum Beginn der Studie: 4,5 % der Patienten waren bis zu 1 Woche krank, 1,5 % seit 1-2 Wochen, 13 % seit 2-4 Wochen und die restlichen 81 % seit über 4 Wochen. Siehe Tabelle 11.

Tab.11: Krankheitsdauer bis zum Beginn der Studie
(Anzahl der Patienten)

Gruppe	75 p.o.	75 i.v.	150 p.o.	150 i.v.	Gesamt
bis 1 Woche	0	0	1	2	3
1-2 Wochen	1	0	0	0	1
2-4 Wochen	2	2	2	2	2
über 4 Wochen	11	13	14	13	51

20,6 % der Patienten sind bereits früher mit Clomipramin behandelt worden, 52,4 % mit einem anderen Antidepressivum. 8 % mit einem anderen Psychopharmakon und 19 % waren noch nie mit Psychopharmaka behandelt worden.

Eine frühere medikamentöse Behandlung war bei 44 % der Patienten erfolgreich, bei weiteren 44 % führte sie zu einem unsicheren Erfolg und bei 12 % blieb sie erfolglos. Siehe Tabelle 12.

Tab.12: Frühere psychopharmakologische Behandlungen (Anzahl der Patienten) und deren Erfolg

Gruppe	75 p.o.	75 i.v.	150 p.o.	150 i.v.	Gesamt
keine	3	3	3	3	12
mit Clomipramin	3	4	2	4	13
mit anderem Antidepressivum	6	6	12	9	33
mit anderem Psychopharmakon	2	2	0	1	5
Summe	14	15	17	17	63
mit Erfolg	7	6	3	7	23
mit unsicherem Erfolg	4	2	10	7	23
ohne Erfolg	0	4	1	1	6

In der jetzigen Phase waren 49 % der Patienten bereits medikamentös vorbehandelt, 51 % hatten noch keine medikamentöse Therapie bis zum Studienbeginn bekommen. Siehe Tabelle 13.

Tab.13: Anzahl der Patienten mit medikamentöser Vorbehandlung
in der jetzigen Phase

Gruppe	75 p.o.	75 i.v.	150 p.o.	150 i.v.	Gesamt
ohne Vorbehandlung	5	8	8	11	32
mit Vorbehandlung	9	7	9	6	31

Eine frühere Schlafentzugsbehandlung war bei einem Drittel der Patienten durchgeführt worden, davon bei 57 % mit sicherem Erfolg, bei 33 % mit fraglichem und bei 10 % ohne Erfolg. Zwei Drittel der Patienten hatten noch keine derartige Therapie erhalten. Siehe Tabelle 14.

Tab.14: Frühere Schlafentzugsbehandlung (anzahl der Patienten)

Gruppe	75 p.o.	75 i.v.	150 p.o.	150 i.v.	Gesamt
keine	7	12	12	11	42
ohne Erfolg	0	1	1	0	2
mit fraglichem Erfolg	3	0	1	3	7
mit sicherem Erfolg	4	2	3	3	12

Eine frühere Elektrokrampftherapie war bei 17 % der Patienten durchgeführt worden, davon bei 55 % mit sicherem Erfolg, bei 9 % (= 1 Patient) mit fraglichem Erfolg und

bei 36 % ohne Erfolg. 83 % der Patienten hatten noch keine derartige Therapie erhalten.

Tab.15: Frühere Elektrokrampftherapie (Anzahl der Patienten)

Gruppe	75 p.o.	75 i.v.	150 p.o.	150 i.v.	Gesamt
keine	11	14	14	13	52
ohne Erfolg	0	0	1	3	4
mit fraglichem Erfolg	0	0	0	1	1
mit sicherem Erfolg	3	1	2	0	6

Blutdruck: Vor der Behandlung lag der Blutdruck bei 89 % der Patienten unter der Marke Lebensalter + 100, bei 11 % lag er darüber. Nach der Behandlung dann lag der Blutdruck bei 86 % der Patienten unterhalb dieser Marke und bei 14 % darüber. Eine signifikante Änderung des Blutdruckes im Verlauf der Therapie ergab sich also nicht.

Tab.16: Blutdruck vor der Behandlung

Gruppe	75 p.o.	75 i.v.	150 p.o.	150 i.v.	Gesamt
>Alter+100	0	3	1	3	7
<Alter+100	14	12	16	14	56

Tab.17: Blutdruck nach der Behandlung

Gruppe	75 p.o.	75 i.v.	150 p.o.	150 i.v.	Gesamt
>Alter+100	3	3	2	1	9
<Alter+100	11	12	15	16	54

Bei keinem der obengenannten Patientendaten ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen, ausgenommen die jetzige Krankheitsdauer. Die männlichen Patienten waren in 70,6 % der Fälle bereits mehr als 4 Wochen erkrankt, während das für 90,3 % der weiblichen Patienten zutraf. ($P=0,07$).

3.2 Responder, mittlere Responder, Nonresponder

Gemäß den oben definierten Kriterien gab es unter den 63 Patienten 27 Responder, 9 mittlere Responder und 27 Nonresponder, entsprechend 42,85 %, 14,3 %, 42,85 % der Patienten.

Tab.19: Responder, Mittlere Responder und Nonresponder in den einzelnen Gruppen und prozentuale Verteilung in jeder Gruppe

Gruppe	75 p.o.	75 i.v.	150 p.o.	150 i.v.	Gesamt
Responder	4 (=27%)	6 (=43%)	9 (=56%)	8 (=44%)	27
Mittlere Resp.	2 (=13%)	3 (=21%)	1 (=6%)	3 (=17%)	9
Nonresponder	9 (=60%)	5 (=36%)	6 (=38%)	7 (=39%)	27
	100%	100%	100%	100%	

Es wurde geprüft, ob ein Therapieerfolg, unabhängig von der Zuordnung zu einer der 4 Behandlungsgruppen in Zusammenhang mit bestimmten patientenbezogenen Größen steht:

Die Diagnose korreliert signifikant mit dem klinischen Erfolg. Die Zahl der Responder bzw. Nonresponder bei den einzelnen Diagnosen zeigt Tabelle 19.

Tab.19: Zusammenhang zwischen Diagnose und Therapieerfolg

ICD	Responder	Mittlere Responder	Nonresponder	Gesamtzahl der Patienten
290.4	0	0	1	1
295.7	0	0	0	0
296.1	25	6	13	44
296.3	2	1	10	13
300.4	0	2	2	4
301.8	0	0	1	1
Gesamt	27	9	27	63

Bei der Patientengruppe mit ICD 296.1 (monopolare endogene Depression) waren 56,8 % Responder und 29,5 % Nonresponder. Bei der Patientengruppe mit ICD 296.3 (bipolare endogene Zykllothymie) waren dagegen nur 15,4 % Responder und 76,99 % Nonresponder. Dieser Unterschied ist signifikant. ($P=0,02$).

Ob ein Zusammenhang zwischen Depressionstyp (endogen, neurotisch oder reaktiv) und Therapieerfolg besteht, kann in dieser Studie nicht geklärt werden, da von 66 Patienten 61 an einer endogenen Depression litten und nur 4 Patienten an einer neurotischen, bzw. 1 Patient an einer reaktiven Depression. Es ist jedoch anzumerken, daß unter den 4 neurotisch-depressiven Patienten kein Therapieresponder war (2 Patienten waren mäßige Responder, 2 Nonresponder). Bei den endogen depressiven Patienten waren 27 Responder und 14 Nonresponder.

Die mittlere Krankheitsdauer seit der Erstmanifestation einer Depression liegt bei den Respondern bei 9,3 Jahren, bei den Nonrespondern dagegen bei 15,8 Jahren. Mittlere Responder waren seit 7,6 Jahren erkrankt. Hier deutet sich fast ein Trend an ($P=0,14$)).

Die Zahl der Krankheitsphasen ist bei Respondern niedriger (4,0 Phasen) als bei Nonrespondern (6,0 Phasen) ($P=0,08$).

Hinsichtlich der Phasendauer und des Therapieerfolges könnte ein Zusammenhang bestehen. Der prozentuale Anteil der Responder nimmt mit zunehmender Phasendauer ab. Statistisch läßt sich das jedoch nicht belegen. Siehe Tabelle 20.

Tab.20: Zusammenhang zwischen Phasendauer und Therapieerfolg in Prozent

Phasendauer in Monaten	Responder	n=	Mittlere Responder	n=	Nonresponder	n=	Gesamt	n=
0-2	53%	8	7%	1	40%	6	100%	15
2-4	42%	8	10,6%	2	47,4%	9	100%	19
4-6	33,3%	3	22,3%	2	44,4%	4	100%	9
6-8	0%	0	50%	1	50%	1	100%	2
8 und mehr	37,5%	6	18,7%	3	43,8%	7	100%	16

Hinsichtlich der Elektrokrampftherapie scheint es, daß eine erfolgreiche Anwendung in früheren Krankheitsphasen mit einem Mißerfolg der Clomipramintherapie in Verbindung steht. Siehe Tabelle 21. Die geringe Zahl der Patienten erlaubt jedoch keine sichere Aussage.

Tab.21: Elektrokrampftherapie (ECT) und Therapieerfolg

ECT	Responder	Non Responder
mit Erfolg	1	2
ohne Erfolg	0	6

Patienten ohne medikamentöse Vorbehandlung in der jetzigen Krankheitsphase zeigen den Trend besser auf die Therapie anzusprechen. So gab es in dieser Personengruppe 50 % Responder, während unter den bereits vorbehandelten Patienten nur 36 % Responder waren. ($P=0,12$). Siehe Tabelle 22.

Tab.22: Medikamentöse Vorbehandlung und Therapieerfolg

	Responder	Non Responder
ohne Vorbehandlung	15 (=50%)	9 (=30%)
mit Vorbehandlung	12 (=36%)	18 (=55%)

Das Alter der Patienten hatte keinen Einfluß auf den Therapieerfolg.

Zwischen Geschlecht und Therapieerfolg gibt es ebenfalls keinen statistisch nachweisbaren Zusammenhang. Der Prozentsatz der Responder und der Nonresponder ist bei den beiden Geschlechtern nahezu identisch. Siehe Tabelle 23.

Tab.23: Therapieerfolg und Geschlecht

	männlich	weiblich	Gesamt
Responder	13 (=42%)	14 (45%)	27 (43%)
Mittlere Responder	5 (=16%)	4 (13%)	9 (15%)
Nonresponder	13 (=42%)	13 (42%)	26 (42%)
Gesamt	31 (=100%)	31 (100%)	62 (100%)

Der Zeitpunkt der Ersterkrankung an depressiven Phasen scheint den jetzigen Behandlungserfolg nicht zu beeinflussen, obwohl trendmäßig eine längere Krankheitsdauer (aktuelles Alter minus Ersterkrankungsalter) sich eher ungünstig auszuwirken scheint.

Wie lange Patienten jetzt bereits erkrankt waren, scheint ebenfalls keinen Einfluß auf den Behandlungserfolg zu haben. Sowohl Responder als auch Nonresponder waren seit 2-4 Wochen krank ($P=0,96$).

Ob und mit welchem Erfolg eine frühere antidepressive Behandlung erfolgte, scheint zumindest statistisch keine Bedeutung für den jetzigen Erfolg bzw. Mißerfolg zu haben ($P=0,5$). Ein erfolgreicher bzw. erfolgloser Schlafentzug in einer früheren Phase der Krankheit scheint ebenfalls kein Prädiktor für Erfolg bzw. Mißerfolg der Clomibehandlung zu sein. Die Aussage ist jedoch wegen der zu kleinen Zahl der betreffenden Patienten nicht stichhaltig.

=

Eine Abhängigkeit zwischen Syndrom und Therapieerfolg scheint nicht zu bestehen, das Verhältnis Responder zu Nonresponder ist bei gehemmten und agitierten Patienten identisch. Siehe Tabelle 24.

Tab.24: Zusammenhang zwischen Syndrom und Therapieerfolg

Syndrom	Responder	Mittlere Responder	Nonresponder	Gesamt
gehemmt	20	4	20	44
agitiert	7	5	7	19
	27	9	27	63

Ebenso besteht zwischen wahnhaften und nicht wahnhaften Patienten hinsichtlich des Therapieerfolges kein signifikanter Unterschied. Siehe Tabelle 25.

Tab.25: Therapieerfolg bei psychotischen und nicht psychotischen Patienten

	Responder	Mittlere Responder	Nonresponder	Gesamt
nicht psychotisch	18	7	19	44
psychotisch	9	2	8	19
	27	9	27	63

Die Höhe des Blutdruckes vor bzw. nach der Therapie scheint den Therapieerfolg bzw. Mißerfolg nicht zu beeinflussen. 81 % der Responder und 93 % der Nonresponder wiesen bei Therapiebeginn einen Blutdruck unter 100 + Lebensalter auf.

Tab.26: Therapieerfolg und Blutdruck (RR) bei Therapiebeginn

	Responder	%	Non Responder	%
RR 100+Alter	5	19%	2	7%
RR 100+Alter	22	81%	25	93%
		100%		100%

Tab.27: Therapieerfolg und Blutdruck (RR) nach Beendigung der Therapie

	Responder	%	Non Responder	%
RR 100+Alter	3	11%	5	19%
RR 100+Alter	24	89%	22	81%
		100%		100%

3.3 Vergleich der Behandlungsgruppen

3.3.1 Therapieerfolg

Unter den 66 Patienten, die in die Studie einbezogen waren, gab es 11 Therapieausfälle. Die Häufigkeit der Therapieausfälle in den einzelnen Behandlungsgruppen zeigt Tabelle 28. Keine Gruppe zeigte signifikant mehr "Drop-outs".

Tab.28: Therapieausfälle(drop outs) in den einzelnen Gruppen

Gruppe	75 p.o.	75 i.v.	150 p.o.	150 i.v.	Gesamt
drop out					
ja	4 (=27%)	2 (=13%)	1 (=6%)	4 (=21%)	11 (=17%)
nein	11	13	16	15	54

Die Therapieausfälle in den einzelnen Behandlungsgruppen werden wie folgt beschrieben:

- Gruppe 75 p.o.: 2 Patienten verweigerten eine weitere Behandlung innerhalb der ersten Woche; 2 weitere Patienten verschlechterten sich in der ersten Woche dramatisch, sodaß die Behandlung abgebrochen werden mußte.
- Gruppe 75 i.v.: Bei einem Patient traten nach 5 Tagen der Therapie Halluzinationen auf (Die Diagnose wurde berichtigt: schizoaffektive Psychose). Ein Patient verweigerte die weitere Behandlung in der ersten Woche.

- Gruppe 150 p.o.: Ein 32-jähriger Patient wurde nach 5 Tagen delirant. (Plasmaspiegel am Tag 5: Clomipramin 19 ng/ml, DMC1 12 ng/ml).
- Gruppe 150 i.v.: Ein Patient verschlechterte sich in der ersten Woche dramatisch, ein zweiter Patient verweigerte die weitere Therapie in der ersten Woche. Der dritte Patient entwickelte nach 3 Tagen ein Thrombophlebitis, der vierte kippte nach 7 Tagen in die Maie um (Plasmaspiegel am Tag 7: Clomi 64 ng/ml, DMC1 93 ng/ml).

Aufgrund der kleinen Zahl medikamentenabhängiger Dropouts konnte kein Zusammenhang zur Dosis bzw. Applikationsform gesehen werden.

Bei Einschätzung des therapeutischen Erfolges bzw. Mißerfolgs mit Hilfe der HAMD nach den festgelegten Kriterien waren von 63 Patienten 27 Responder, 9 mittlere Responder und 27 Nonresponder. Die Verteilung auf die einzelnen Gruppen zeigt Tabelle 29.

Tab.29: Therapieerfolg in den einzelnen Gruppen

Gruppe	75 p.o.	75 i.v.	150 p.o.	150 i.v.	Gesamt
Responder	4 (=27%)	6 (=43%)	9 (=56%)	8 (=44%)	27
Mittlere Responder	2 (=13%)	3 (=21%)	1 (=6%)	3 (=17%)	9
Nonresponder	9 (=60%)	5 (=36%)	6 (=38%)	7 (=39%)	27
	100%	100%	100%	100%	63

Gruppe 75 p.o. besitzt die meisten Nonresponder und die wenigsten Responder. Gruppe 150 p.o. zeigt die meisten Responder. Statistisch signifikant sind diese Unterschiede jedoch nicht.

Zur Betrachtung des Therapieverlaufs wurden neben der Hamilton Depression Scale auch die Befindlichkeitsliste (B-L)), die Eigenschaftswörterliste (EWL) sowie das AMDP-System herangezogen.

Abbildung 1 zeigt die Entwicklung der Hamiltonwerte der 4 Gruppen im Verlauf der Therapie. Die Verlaufskurven der 4 Gruppen verlaufen weitgehend parallel, mit einer max. Differenz von 4-7 Punkten an den einzelnen Tagen.

Keine Kurve hebt sich während des gesamten Verlaufes signifikant von den übrigen ab. Betrachtet man den prozentualen Rückgang der Hamiltonwerte in den 4 Gruppen (siehe Tabelle 30) scheint es, daß Gruppe 150 i.v. am langsamsten auf die Therapie anspricht und am Tag 28 auch zu keinem besseren Ergebnis führt als die Gruppe 150 p.o. und 75 i.v.. Die Patienten in Gruppe 75 i.v. sprechen am schnellsten auf die Therapie an und erzielen das beste Ergebnis. Gruppe 75 p.o. zeigt einen ähnlich günstigen Therapieverlauf nur bis Tag 21. Am Tag 28 verschlechtert sie sich etwas ($P=0,13$). Von Tag 21 auf Tag 28 ist ein Wiederanstieg der durchschnittlichen Hamiltonwerte von 11,7 ($R=23$) auf 14,3 ($R=24$) zu verzeichnen. Statistisch lassen sich keine unterschiedlichen Kurvenverläufe nachweisen.

Tab.3C: Besserung in Prozent des Ausgangswertes der Hamilton Rating Scale

Tag	1	3	5	9	14	21	28
Gruppe							
75 p.o.	0	22	25	14	59	61	52
75 i.v.	0	22	30	46	64	68	72
150 p.o.	0	12	21	36	47	57	68
150 i.v.	0	-2	7	27	50	70	71

Aufgeschlüsselt nach Responder/mittlere Responder/Non-responder zeigten die Responder mit durchschnittlich 25,8 Hamiltonpunkten ($R=33$) zwar einen etwas niedrigeren Ausgangswert (Tag 1) als die Nonresponder (29,8; $R=25$). Dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($P=0,61$). Die Responder zeigten auch im gesamten Therapieverlauf die stärkste und schnellste Besserung. Von Tag 1 auf Tag 29 zeigten die Responder eine Verbesserung der mittleren Hamiltonwerte von 25,8 auf 2,3 ($=90,7\%$), die Nonresponder verbesserten sich dagegen von 29,8 auf 17,2 Punkte ($=42,2\%$) (Abb. 2).

Zusätzlich zur Hamilton Depression Scale wurden die Befindlichkeitsliste (B-L) und die Eigenschaftswörterliste verwendet, um den Therapieerfolg beurteilen zu können. Den Verlauf der Kurve der BL-Werte zeigt Abbildung 3.

Trotz recht unterschiedlicher Werte der 4 Gruppen am 1. Versuchstag (BL-Werte zwischen 21,6 und 34,8) ergab sich kein signifikanter Unterschied der 4 Gruppen in den Ausgangswerten ($P=0,13$). Der Mittelwert lag bei 26,4 ($R=60$).

Am Tag 3 bestand dann ein fast signifikanter Unterschied ($P=0,06$) zwischen den 4 Gruppen, Gruppe 75 i.v. erzielte nämlich eine Besserung um ca. 2,5 Punkte, während sich die anderen 3 Gruppen alle um 2-3 Punkte verschlechterten. An den Tagen 5-12 gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen den 4 Gruppen. Am Tag 14 und 28 unterscheiden sich die 4 Gruppen dann signifikant ($P=0,049$ und $P=0,003$), Gruppe 75 i.v. erfährt eine Besserung, die übrigen Gruppen bleiben gleich oder verschlechtern sich.

Während des gesamten Verlaufes erweist sich die Gruppe 75 i.v. als die Gruppe mit den niedrigsten BL-Werten, Gruppe 75 p.o. zeigt an jedem Versuchstag die höchsten BL-Werte der 4 Gruppen.

Die prozentuale Besserung der 4 Gruppen zeigt Tabelle 31. Danach zeigt nur die Gruppe 75 i.v. eine zunehmende und anhaltende Besserung während des gesamten Therapieverlaufs. Die anderen 3 Gruppen zeigen während der Therapie immer wieder die Tendenz zur Verschlechterung. Letztendlich erfährt nur die Gruppe 75 i.v. eine überzeugende Besserung von 81 %.

Tab.34: Besserung in Prozent des Ausgangswertes der BL-Skala

Tag	1	3	5	7	9	12	14	21	28
Gruppe									
75 p.o.	0	-7	3	2	13	10	-7	30	13
75 i.v.	0	10	11	21	23	45	42	31	81
150 p.o.	0	12	-7	-3	-7	5	9	25	24
150 i.v.	0	13	-11	-18	2	3	7	6	1

Hamilton und BL-Skala differieren im Therapieverlauf der 4 Gruppen; nach der HAMD Scale erfahren alle Patienten eine mehr als 50 %ige Besserung, in der BL-Skala hingegen zeigt nur die Gruppe 75 i.v. eine überzeugende Besserung von 81 %. Jedoch hat in beiden Skalen die Gruppe 75 i.v. die besten Verlaufs- und Endergebnisse.

EWL-Auswertung:

Zahl der Patienten: Tag 0 bzw. 28: Gruppe 75 p.o.: 10 bzw. 10, Gruppe 75 i.v.: 11 bzw. 11, Gruppe 150 p.o.: 13 bzw. 10, Gruppe 150 i.v.: 13 bzw. 10.

Die 4 Gruppen zeigten bei Studienbeginn in allen 5 Items jeweils verschieden hohe Werte, daher wurden in der Darstellung die Differenzbeträge zwischen dem jeweiligen Behandlungstag und dem Tag 1 (=Studienbeginn) dargestellt (Abb. 4 - 8).

Dargestellt wurde auch der prozentuale Rückgang der jeweiligen Skalenwerte an den verschiedenen Versuchstagen gegenüber Tag 1 (Tabelle 32).

Tab. 32: EWL-Syndrom Werte
Prozentuale Besserung (Vergleich zu Tag 0)

Deprimiertheit

Zeitpunkt	Tag 7	Tag 14	Tag 21	Tag 28
Gruppe				
150 p.o.	37,2	61,9	67,9	76,1
150 i.v.	17,5	31,0	48,0	28,5
75 p.o.	39,6	55,7	70,7	54,6
75 i.v.	31,2	35,0	51,8	80,2

Erregtheit

Zeitpunkt	Tag 7	Tag 14	Tag 21	Tag 28
Gruppe				
150 p.o.	42,0	62,5	61,5	62,5
150 i.v.	35,4	54,0	62,0	53,7
75 p.o.	20,4	40,9	45,2	47,3
75 i.v.	42,3	49,2	64,5	87,7

Allgemeine Desaktivität

Zeitpunkt	Tag 7	Tag 14	Tag 21	Tag 28
Gruppe				
150 p.o.	16,3	58,6	58,2	72,0
150 i.v.	9,4	33,1	52,0	57,7
75 p.o.	20,8	34,9	60,1	51,5
75 i.v.	53,2	53,2	59,8	87,1

Emotionale Gereiztheit

Zeitpunkt	Tag 7	Tag 14	Tag 21	Tag 28
Gruppe				
150 p.o.	38,3	57,7	56,5	59,2
150 i.v.	13,6	40,6	48,6	44,8
75 p.o.	14,9	32,6	44,9	42,1
75 i.v.	45,7	50,0	61,7	82,7

Angst

Zeitpunkt	Tag 7	Tag 14	Tag 21	Tag 28
Gruppe				
150 p.o.	57,5	57,9	63,6	69,7
150 i.v.	55,6	28,2	48,4	46,3
75 p.o.	14,0	28,6	46,9	32,9
75 i.v.	26,0	33,6	48,5	72,7

Die 4 Gruppen zeigen erhebliche Unterschiede im Therapieverlauf. Wiederum ist festzustellen, daß Gruppe 75 i.v. in allen 5 Hems bis zum Tag 28 die stärkste Besserung erzielte.

Betrachtung der einzelnen Items:

a) Allg. Desaktivität:

Gruppe 75 i.v. zeigt hier die schnellste und stärkste Besserung der 4 Gruppen. Eine signifikante Besserung ($p=0,01$) erzielt am Tag 21 Gruppe 75 p.o., am Tag 28 erst Gruppe 150 p.o. und 75 i.v.. Alle 4 Gruppen erzielen eine Besserung von über 50 %.

b) Emotionale Gereiztheit:

Auch bei diesem Item zeigt Gruppe 75 i.v. das schnellste und stärkste Ansprechen. Gruppe 150 p.o. zeigt am Tag 7 eine signifikante, an den Tagen 14, 21 und 28 eine hochsignifikante Besserung. 150 i.v. und 75 p.o. erzielen bis Tag 28 nicht einmal 50 % Besserung.

c) Angst

Die Gruppe 150 p.o. und i.v. zeigen bereits am Tag 7 einen Rückgang der Angst um 57 bzw. 55 %, während 75 p.o. und i.v. die Angst nur um 14 bzw. 26 % zurückgehen

lassen. 150 i.v. bringt jedoch keine anhaltende Besserung, bis zum Tag 28 erfolgt nur ein Angstrückgang um 46 %. Den stärksten Rückgang bis zum Tag 28 zeigt Gruppe 75 i.v. (72 %). Gruppe 150 p.o. zeigt bereits am Tag 7 eine signifikante, an den anderen Tagen eine hochsignifikante Besserung. Hochsignifikante Besserung auch bei 75 p.o. am Tag 21.

d) Deprimiertheit

150 p.o. und 75 i.v. zeigen sich 150 i.v. und 75 p.o. überlegen. 150 p.o. führt bereits am Tag 7 zu einer signifikanten, an den anderen Tagen zu einer hochsignifikanten Besserung. Bemerkenswert das Ergebnis der Gruppe 150 i.v., die bis Tag 28 nur 28 % Besserung erreichte.

e) Erregtheit

Gruppe 150 p.o. zeigt bereits am Tag 7 eine signifikante Besserung, an den Tagen 14 und 21 hochsignifikante Besserung. 75 i.v. zeigt am Tag 28 eine hochsignifikante Besserung.

3.3.2 **Plasmaspiegel in den einzelnen Behandlungsgruppen**

Die Untersuchung der Plasmaspiegel von Clomipramin und Desmethyldclomipramin kam zu folgendem Ergebnis:

Die Patientengruppen unterscheiden sich an fast allen Versuchstagen (außer DMCl an den Tagen 4 und 6) signifikant in der Höhe der Plasmaspiegel, sowohl des Clomipramins, als auch des Desmethyldomipramins; zum einen liegen die Plasmaspiegel beider Substanzen in den i.v. Gruppen deutlich höher als die entsprechenden Spiegel in den jeweiligen p.o. Gruppen, zum anderen liegen die Plasmaspiegel der Gruppen 150 mg p.o. und i.v. deutlich über den Spiegeln der Gruppe 75 mg p.o. und i.v. ($p < 0,05$).

Die mittleren Plasmaspiegel des Clomipramins und Desmethyldomipramins sind in den Abbildungen (9) dargestellt. Auffällig war die große Schwankungsbreite der Plasmaspiegel bis zum 4fachen des Mittelwertes.

Die Zahl der Werte war an den verschiedenen Tagen unterschiedlich groß, da Blutabnahmen teilweise nicht möglich waren. Die Zahl der Patienten an den einzelnen Versuchstagen zeigt Tabelle 33.

Tab.33: Zahl der Patienten an den einzelnen Versuchstagen

Tag	2	4	6	8	12	21	28
Gruppe 75 p.o.	10	11	12	11	12	11	7
75 i.v.	12	14	14	14	14	12	8
150 p.o.	15	16	15	14	13	12	11
150 i.v.	14	15	16	15	13	10	10

Die Betrachtung der Kinetik des Clomipramin führte zu folgenden Ergebnissen:

1. Clomipraminplasmaspiegel

Die mittleren steady state-Konzentrationen und Halbwertszeiten der 4 Patientengruppen zeigen deutliche Unterschiede. Tabelle 34 zeigt die einzelnen Daten.

Tab.34: Durchschnittliche Clomipramin Steady State Konzentrationen in den Versuchsgruppen

Gruppe	Versuchstag	Serumkonzentration (ng/ml)	t 1/2 (Tage)	Zahl der Versuchspersonen
75 i.v.	1-14	53	1,7	13
75 i.v.	14-28	37	1,7	13
75 p.o.	1-28	32	2,8	12
150 i.v.	1-14	162	3,9	10
150 i.v.	14-28	99	3,9	10
150 p.o.	1-28	76	3,3	12

Für die beiden i.v.-Gruppen ergab sich nach Umsetzen der Therapie am Tag 14 auf oral eine neue - niedrigere - steady state-Konzentration. Die Clomipraminplasmaspiegel nahmen jedoch in unterschiedlichem Maße ab: Bei der Gruppe 75 mg i.v. um 30,2 % (von 53 ng/ml auf 37 ng/ml) und bei der Gruppe 150 mg i.v. um 38,8 % (von 162 auf 99 ng/ml).

Die Auswertung der Werte (Tabelle 34) zeigt, daß die Höhe der Clomipraminplasmaspiegel sowohl von der verabreichten Dosis, als auch von der Applikationsform abhängt. Die genauen Zahlen zeigt Tabelle. Hieraus ergibt sich:

- a) Die i.v.-Gruppen zeigen deutlich höhere Clomiplasmaspiegel als die jeweiligen p.o.-Gruppen.
- b) Die Verdoppelung der Dosis (von 75 mg auf 150 mg) führt zu mehr als doppelt so hohen Spiegeln.
- c) Bei Verdoppelung der Dosis wirkt sich der Effekt a) umso stärker aus. Die Effekte a) + b) summieren sich. Gruppe 150 mg i.v. erreicht demnach den höchsten, Gruppe 75 p.o. den niedrigsten Plasmaspiegel. Die Gruppen 150 i.v. und 75 p.o. unterscheiden sich um den Faktor 5.
- d) Die Dosishöhe scheint auf die Höhe des Plasmaspiegels einen größeren Einfluß zu nehmen als die Applikationsart.

2. Desmethylclomipraminspiegel:

Die mittleren steady state-Konzentrationen und Halbwertszeiten der 4 Patientengruppen unterscheiden sich erheblich. Tabelle 35 zeigt die einzelnen Daten. Die

Höhe der DMCL-Plasmaspiegel scheint ebenfalls von Dosis und Applikationsart abzuhängen.

Tab.35: Durchschnittliche DMCL Steady State Konzentrationen

Gruppe	Versuchstag	Serumkonzentration (ng/ml)	t 1/2 (Tage)	Zahl der Versuchs- personen
75 i.v.	1-28	57	5,8	13
75 p.o.	1-28	56	4,0	12
150 i.v.	1-28	237	9,9	10
150 p.o.	1-28	210	7,6	12

Allerdings nimmt die Applikationsart nur einen sehr geringen Einfluß auf die Höhe der Plasmaspiegel.

3. Summe der Plasmaspiegel Clomipramin und Desmethyldclomipramin (steady state-Konzentration):

Die Zahlenverhältnisse zeigt Tabelle 36.

Tab.36: Summe der Steady State Konzentrationen von Clomi+DMCL

Gruppe

75 p.o. 88 (ng/ml)

75 i.v. 110 "

150 p.o. 286 "

150 i.v. 399 "

Auch in den Summenspiegeln zeigt sich eine deutliche Abhängigkeit von Dosis und Applikationsart. Verdoppelung der Dosis führt je nach Applikationsart zu einer

Erhöhung um den Faktor 3,25 (p.o.) bzw. 3,63 (i.v.).

Die intravenöse Verabreichung ergibt um den Faktor 1,25 (75 mg i.v.) bzw. 1,39 (150 mg i.v.) höhere Spiegel als die jeweilige orale Behandlung. Die DMCL-Spiegel sind unabhängig von der Applikationsart.

Die oralen Gruppen erreichen mit einer Verzögerung von 1-2 Tagen die jeweiligen Spiegel der i.v. Gruppen. Die Plasmaspiegel am Tag 28 differieren nur um 5 ng/ml bei den Gruppen 75 i.v. und p.o., bzw. um 8,9 ng/ml bei den Gruppen 150 i.v. und p.o.

4. Halbwertszeiten: ($T_{1/2}$) Siehe vorherige Tabellen (34 und 35).

Die $T_{1/2}$ von Clomipramin und DMCL unterscheiden sich deutlich. Die $T_{1/2}$ des DMCL liegt deutlich über der des Clomi (Gruppe 75 i.v. Clomi 1,7 d, DMCL 5,8 d; 75 p.o. Clomi 2,8, DMCL 4,0 d; Gruppe 150 i.v. Clomi 3,9 d, HWZ DMCL 9,,9 d; Gruppe 150 p.o. Clomi 3,3, HWZ DMCL 7,6).

Die HWZ scheint von der verabreichten Dosis abhängig zu sein: Die Gruppen 75 p.o. und i.v. zeigen eine deutlich kürzere HWZ von Clomi und DMCL als die Gruppen 150 p.o. und i.v.

Clomi HWZ: 75 p.o. zeigt mit 2,8 Tagen eine längere HWZ als 75 i.v. mit 1,7 Tagen. Umgekehrt zeigt 150 p.o. mit 3,3 Tagen eine kürzere HWZ als 150 i.v. mit 3,9 Tagen.

DMCl HWZ: Verdoppelung der verabreichten Dosis (von 75 mg auf 150 mg) führt (bei gleicher Applikationsart) annähernd zu einer Verdoppelung der HWZ, obwohl die Plasmaspiegel um den Faktor 3,75 (p.o. Gruppen) bzw. 4,15 (i.v. Gruppen) steigen.

Die HWZ scheint auch von der Applikationsart abhängig zu sein:

Clomi: Bei den Gruppen 75 mg ergibt sich für die i.v. Gruppe mit 1,7 Tagen eine kürzere HWZ als für die p.o. Gruppe mit 2,8 Tagen. Umgekehrt bei den Gruppen 150 mg:

i.v. 3,9 Tage, p.o. 3,3 Tage.

DMCl: Bei i.v. Applikation ist die HWZ länger als bei p.o. Applikation (um den Faktor 1,30 bei 150 mg bzw. 1,45 bei 75 mg).

Die Summe der Clomi und DMCl HWZ der jeweiligen Gruppen (75 i.v. = 7,5 Tage;; 75 p.o. = 6,8 Tage; 150 i.v. = 13,8 Tage; 150 p.o. = 10,9 Tage) zeigt: Höhere Dosis führt zu längerer HWZ. I.V. Applikation führt zu längerer Gesamthalbwertszeit als p.o.

5. Demethylierungsquotient: DMCl/Clomi

Tag	2	4	6	8	10	12	14	21	28
75 p.o.	1	1,39	1,56	1,63	1,73	1,87	1,93	1,86	2,35
75 i.v.	0,16	0,49	0,57	0,69	0,76	0,87	0,94	1,38	1,25
150 p.o.	0,35	0,71	1,01	1,46	1,59	1,96	2,11	1,90	1,84
150 i.v.	0,31	0,39	0,58	0,69	0,78	0,95	1,15	1,98	1,76

Der Demethylierungsquotient nimmt in beiden p.o. Gruppen schneller zu als in den i.v. Gruppen.

Als Parameter für die Metabolisierungsgeschwindigkeit wurde der Demethylierungsquotient (DMCl/Clomi) errechnet. Der Demethylierungsquotient nimmt in beiden p.o. Gruppen schneller zu, als in den i.v. Gruppen. Gruppe 75 p.o. erreicht bereits am Tag 2 ein Verhältnis von 1 : 1 Clomi und DMCl, Gruppe 150 p.o. am Tag 6, Gruppe 150 i.v. zwischen Tag 12 und Tag 14, Gruppe 75 i.v. erst zwischen Tag 14 und Tag 21.

Bei allen 4 Gruppen liegen spätestens am Tag 21 die DMCl-Spiegel deutlich über den jeweiligen Clomispiegeln. Am Tag 28 schließlich zeigt Gruppe 75 p.o. mit 2,35 den höchsten Wert, Gruppe 75 i.v. zeigt mit 1,25 den niedrigsten Wert. Die Gruppen 150 p.o. und i.v. liegen mit 1,84 bzw. 1,76 dazwischen.

3.3.4 Prolaktinwerte:

Die Auswertung der Prolaktinspiegel kam zu folgendem Ergebnis: Prolaktin wurde nur bei den Gruppen 150 p.o. und i.v. bestimmt. Die Zahl der Patienten an den jeweiligen Versuchstagen zeigt Tabelle 37.

Tab.37: Anzahl der Patienten bei der Bestimmung der Prolaktinspiegel zum jeweiligen Versuchszeitpunkt

Tag	2	4	8	12	14	21	28
Gruppe							
150p.o.	9	9	8	8	9	5	2
150i.v.	8	8	7	7	8	4	5

Es werden die Verlaufskurven für PRL der beiden Gruppen 150 p.o. und i.v., sowie der Responder der MR und der Non-responder dargestellt. Siehe Abbildung 10, 11.

Es zeigt sich ein Anstieg der Prolaktinspiegel im Verlauf der Therapie. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen i.v. oder p.o.. Ein geringeres Ansteigen der Prolaktinplasmaspiegel bei den Respondern als bei den Nonrespondern scheint möglich ($P=0,15$) (Tab. 38).

Tab.38: Prozentualer Anstieg der Prolaktin Plasmaspiegel (Vergleich zu Tag 0)

Gruppe	Tag 21	Tag 28
150 p.o.	152%	58%
150 i.v.	123%	138%
Responder	104%	59%
Mittlere Responder	258%	247%
Non Responder	198%	342%

Bemerkenswert ist, daß die Prolaktinplasmaspiegel vor der Behandlung bei den späteren Respondern um 101 % über denen der Nonresponder lagen. (Responder: 364,5 U/l, Range 770; Nonresponder: 181,6 U/l, Range 181). Statistisch bedeute dies jedoch keine signifikanten Unterschiede. Im gesamten Kurvenverlauf liegen die Prolaktinplasmaspiegel der Responder über denen der Nonresponder (bis Tag 21). Das stärkste Ansteigen der Prolaktinspiegel war in allen Gruppen um den 10. Behandlungstag festzustellen.

3.3.4 Plasmaspiegel und Therapieerfolg

Die Betrachtung der Laborbefunde im Hinblick auf Responder und Nonresponder erbrachte folgendes Ergebnis:

Die Clomi- und DMCL-Plasmaspiegel der Responder und Nonresponder zeigt Abbildung 12.

Bei Clomipramin zeigen beide Gruppen einen Anstieg der Plasmaspiegel bis Tag 8, dann verlangsamt sich die Zunahme, von Tag 14 auf Tag 17 erfolgt bei beiden Gruppen dann ein Rückgang der Plasmaspiegel mit einem nachfolgenden Wiederanstieg bis Tag 28.

Responder zeigten am Tag 28 einen um 37 % höheren Clomipraminspiegel (95,2 ng/ml (Range=269) als die Nonresponder (69,3 ng/ml (Range= 219). (P=0,09). Bis Tag 14 war jedoch kein Unterschied festzustellen.

Am Tag 28 lagen die DMCL-Plasmaspiegel der Responder um 38 % über denen der Nonresponder (Nonresponder: 116,0

ng/ml (Range= 293); Responder 160,0 ng/ml (Range=279)
(P=0,13).

Die Verlaufskurven der Hamiltonscores aller 4 Gruppen zeigen bis Tag 14 einen starken Rückgang, danach schreitet die Besserung langsamer fort (Abb. 1). Tag 14 führt bei allen Gruppen in der Hamilton Scale zu einer Besserung zwischen 47 und 64 %. Der Anstieg ist auch für die Verlaufskurven von Clomi und DMCl bis Tag 14 am stärksten. Der Anstieg von CI + DMCl ist jedoch in den Gruppen 75 mg p.o. und i.v. einerseits und in den Gruppen 150 mg p.o. und i.v. andererseits ganz unterschiedlich, während die Verlaufskurven der Hamiltonwerte annähernd parallel verlaufen. Ein hoher Plasmaspiegel (wie bei den Gruppen 150 p.o. und i.v.) scheint zu keiner stärkeren Besserung zu führen. Die Gruppe 75 i.v. spricht am schnellsten und mit dem besten Endergebnis auf die Therapie an.

Zwischen der BL-Scale (Abb. 3) und den Plasmaspiegeln gibt es keine Korrelation, auch hier gibt es keinen Zusammenhang zwischen der Höhe der Plasmaspiegel und der Reduktion der BL-Werte.

Korrelationen zwischen Prog. Besserung und Plasmaspiegeln von Clomi + DMCl ergaben keine signifikanten Beziehungen.

4. DISKUSSION:

4.1. Methodik: 4 Patientengruppen wurden unter doppelblind Bedingungen 28 Tage lang mit Clomipramin als Monotherapie behandelt. Die Dosierungen lagen bei 150 mg/die bzw. 75 mg/die. In jeder Dosisgruppe wurde ein Teil der Patienten 14 Tage i.v. behandelt, und dann peroral weitermediziert, der andere Teil der Patienten erhielt von Anfang an orale Medikation.

Die Blindbedingungen konnten für alle Patienten gewahrt werden, da sowohl die orale Gruppe als auch die i.v. Gruppe Tabletten und Infusionen erhielten. Auch war es den behandelnden Ärzten und Untersuchern nicht möglich abzuschätzen, zu welcher Behandlungsgruppe die Patienten gehörten.

Die Prüfung auf Homogenität entsprechend biographischer, anamnestischer und psychopathologischer Daten ergab, daß die Population sich in den 4 Behandlungsgruppen nicht wesentlich unterschieden. Lediglich das mittlere Gewicht der Patienten war in der Gruppe 75 i.v. deutlich höher als in den anderen Gruppen. Dies ist als Randomisierungseffekt anzusehen.

Zur Diagnoseverteilung in den 4 Gruppen ist anzumerken, daß sich in den i.v. Gruppen jeweils 2 neurotisch depressive Patienten befanden. Da neurotische Depressionen nicht

so gut auf eine Therapie mit trizyklischen Antidepressiva ansprechen (Hippius) (9), könnte somit das Ergebnis der beiden i.v. Gruppen verschlechtert werden. In der Tat gab es unter den 4 neurotisch depressiven Patienten auch keinen Therapieresponder; so könnte eine Benachteiligung der i.v. Gruppen erfolgt sein, was sich aber nicht bestätigte.

Weiterhin zeigte sich, daß die Patienten in dieser Studie dem Patientengut mit diesen Diagnosen der Psychiatrischen Klinik der Universität entsprechen. Dies konnte durch Vergleich der Patientenvariablen aus dieser Studie mit den Charakteristika von 450 Patienten mit endogenen Depressionen zweier Jahrgänge (1980/1981; Seifert, 1986) (64) festgestellt werden. Die Patienten in dieser Studie unterlagen demnach keinen besonderen Selektionskriterien.

Die Einschlusskriterien (Patienten zwischen 18 und 65 Jahre alt mit depressivem Syndrom bei endogener Depression) wurden nicht immer erfüllt. So war ein Patient 70 Jahre alt, ein anderer 72 Jahre.

4 Patienten litten an einer neurotischen Depression, bei je einem Patienten wurde später eine arteriosklerotische Demenz, eine schizoaffective Psychose und eine depressive Persönlichkeitsstörung zusätzlich diagnostiziert. Eine Benachteiligung der betreffenden Gruppen durch diese Patienten konnte jedoch nicht gefunden werden. Im Übrigen wurden alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt.

Die EWL und BL-Skalen wurden von den Patienten nur unregelmäßig ausgefüllt. Dies betrifft insbesondere die schwerkranken und gehemmt depressiven Patienten. Auch wurden die Bogen oft nur unvollständig ausgefüllt, so daß sie nicht verwertbar waren. Möglicherweise ist besonders der EWL-Fragebogen für die Patienten überhaupt zu lang und zu schwierig, so daß die Patienten sich nach einiger Zeit nicht mehr konzentrieren und daraus dann falsche Ergebnisse resultieren. Es könnten auch sprachliche Schwierigkeiten bestehen, so daß die Patienten dann falsche Antworten angeben.

4.2. Therapieerfolg

Zuerst wurde untersucht, welche Patienten unabhängig von der Behandlungsart auf Antidepressiva ansprechen.

Responder waren insgesamt 43 % aller Patienten. Der Erfolg scheint stark abhängig von der Diagnose. So zeigten 56,8 % der Patienten mit monopolarer endogener Depression einen Therapieerfolg, dagegen erwiesen sich nur 15 % der bipolar Erkrankten als Responder. Die neurotisch depressiven Patienten hatten überhaupt keinen Therapieerfolg aufzuweisen, wie dies auch Raskin (59) feststellten.

Dagegen scheinen psychomotorische Auffälligkeiten wie gehemmte-agitierte Motorik oder das Vorhandensein synthymer Wahnideen in dieser Untersuchung keine Bedeutung für die Wirksamkeit des Clomi zu besitzen (66).

Betrachtet man die Anzahl der Responder insgesamt 43 %, so zeigt sich, daß auch in früheren Phasen eine ähnlich große Zahl der Patienten (44 %) auf eine medikamentöse Therapie sofort ansprach. Da die Patienten früher mit verschiedenen Substanzen und unterschiedlichen Dosen behandelt worden sind, könnte man folgern, daß immer ein bestimmter Prozentsatz von Patienten auf eine medikamentöse Behandlung anspricht, unabhängig von Substanz, Dosis und Applikationsart. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt auch Faravelli (21), der behauptet, die trizyklischen Antidepressiva würden nur in bestimmten Fällen (50 - 70 %) eine gute Wirkung zeigen.

Unsere Studie zeigt jedoch nicht, daß immer eine bestimmte definierbare Patientenpopulation bevorzugt auf Antidepressiva anspricht. Therapieresponder bei früheren Behandlungen waren nicht gleichzeitig auch Therapieresponder in der jetzigen Behandlung.

Es ist auch möglich, daß der Therapieerfolg von Kriterien abhängt, die sich im Laufe des Lebens ändern, wie z.B. Umwelteinflüsse, soziales Milieu, körperliche Erkrankungen, Alterungsprozesse.

Daß besonders das Alter für den Therapieerfolg eine Rolle spielt, zeigt diese Untersuchung. Responder erwiesen sich als jünger, erkrankten später und haben kürzere Phasen. Deshalb ist bei Respondern auch die Krankheitsdauer seit

der Erstmanifestation kürzer und die Anzahl der Phasen geringer. Ein geringerer Therapieerfolg im Alter ist aus der Literatur bekannt (Wittenborn e.al.) (72), ebenso die negative Korrelation zwischen Anzahl der Phasen und dem Therapieerfolg (Betzler (10), Paykel (53, 54), Deykin and Dimascio) (19). Außerdem erwiesen sich Responder nach den Hamilton- und BL-Skalen bei Behandlungsbeginn als nicht so schwer krankt als Nonresponder. Eine geringere Depressionstiefe wäre durchaus eine Erklärung für besseren Erfolg. Die höhere Zahl der Nonresponder im höheren Alter könnte man auf verstärkte Nebenwirkung zurückführen oder aber auf eine verminderte bzw. verlangsamte Metabolisierung von Clomi, was zu einer Kummulierung von Clomi führen könnte.

Berücksichtigt man außerdem die Arbeiten von Appelbaum (4), Asberg (6) u. Ziegler (75), die von einem "therapeutischen Fenster" sprechen, so könnte man hierin eine Erklärung für den geringeren Therapieerfolg bei älteren Patienten finden. Dies war zu überprüfen nachdem Luscombe (42) bei älteren Patienten höhere Plasmaspiegel und eine schlechtere Clomitoleranz fand.

Die Patienten waren zu Beginn der Studie zum überwiegenden Teil schon länger als 4 Wochen erkrankt. Es zeigte sich aber, daß ein früherer Behandlungsbeginn zu keinen besseren Ergebnissen führt. Eine medikamentöse Vorbehandlung scheint dagegen die Aussichten auf einen Therapieerfolg zu

schmälern. Patienten ohne medikamentöse Vorbehandlung zeigten in unserer Studie einen wesentlich höheren Anteil an Respondern. Eine Erklärung ist, daß die vorbehandelten Patienten nicht auf Antidepressiva aussprechen können.

Eine erfolgreiche Elektrokrampftherapie in früheren Krankheitsphasen stand mit einem Mißerfolg in Zusammenhang. Bei keinem dieser Patienten konnte ein Therapieerfolg erzielt werden. Das bestätigt die Notwendigkeit und Berechtigung der Elektrokrampftherapie bei endogenen Depressionen.

(Meyendorf) (47) und widerlegt die Behauptung, die EKT sei durch die antidepressive Infusionsbehandlung überflüssig geworden (Collins, 1970) (13). Eine Erklärung könnte sein, daß der endogenen Depression biochemische Störungen zugrunde liegen (von Praag (68), Asberg) (5), die auf verschiedene Therapieweisen ansprechen.

Männliche und weibliche Patienten hatten gleich viele Responder.

4.3. Vergleich der Behandlungsgruppen:

In den Gruppen 75 p.o. und i.v. kam kein drop out aufgrund von Nebenwirkungen des Clomi vor. In den Gruppen 150 p.o. und i.v. dagegen traten ein Delir und eine Thrombophlebitis auf. Das könnte ein Hinweis darauf sein, daß eine höhere Dosis eventuell auch zu mehr Nebenwirkungen führt,

wie dies Modestin und Petrin (48) behaupten, die eine positive Korrelation zwischen therapeutisch wirksamer Plasmakonzentration und der Häufigkeit bzw. Stärke unerwünschter Nebenwirkungen festgestellt haben. Bei unseren Dropouts betrugen die Plasmaspiegel von Clomi und DMClomi bei Therapieabbruch jedoch nur 19 ng/ml bzw. 64 ng/ml Clomi und 12 ng/ml bzw. 93 ng/ml DMCl, so daß nicht unbedingt an eine zu hohe Dosierung gedacht werden muß.

Hauptfragestellung dieser Untersuchungen war, ob zwischen oraler und intravenöser Behandlung mit Clomipramin ein Unterschied hinsichtlich des Erfolges oder der Schnelligkeit des Einsetzens des Erfolges besteht. Es wird nämlich immer wieder behauptet, daß die intravenöse Behandlung mit Antidepressiva der oralen Behandlung überlegen sei. So nannte bereits 1968 Morel-Maroger (51) folgende Vorzüge der i.v. Infusion gegenüber der oralen Medikation: bessere Allgemeinergebnisse, rascherer Wirkungseintritt und weniger Nebenwirkungen. Haase (25) und Heinrich (29) kamen zu dem Schluß, daß i.v. Infusionen zu einer rascheren und intensiveren Wirkung führten. Pöldinger (54) beschrieb eine deutliche Überlegenheit der i.v. Behandlung. Collins (1970) (13) meinte sogar, durch die Infusionstherapie sei die Elektrokrampftherapie überflüssig geworden.

Kielholz e.al. (34) erzielte in einer Studie mit 46 Patienten mit therapieresistenten Depressionen in 70 % der Fälle eine Remission, nachdem er die Patienten 10 - 20 Tage

mit einer Infusion aus einer Kombination aus Clomipramin und Maprotilin behandelt hatte.

In unserer Studie zeigt sich nun aber kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Erfolges bei intravenöser und oraler Therapie. Die mittleren Hamiltonwerte der Gruppen 150 p.o. und i.v. und 75 i.v. unterscheiden sich am Ende der Therapie nicht. Die Gruppe 75 p.o. zeigt bis zum Tag 21 einen ähnlich günstigen Therapieverlauf und verschlechtert sich nur am Tag 28. Dies kann jedoch damit erklärt werden, daß zum einen die Responder der Gruppe 75 p.o. bereits vor Beendigung wegen Besserung ausschieden, zum anderen, weil die Gruppe 75 p.o. nach der Hamiltonskala bei Therapiebeginn am kränksten war. Die Gruppe 75 p.o. zeigte einen 3 - 4 Punkte schlechteren Ausgangswert (Ham Tag 1: 29) als die restlichen Gruppen.

Diese Studie kommt damit zu den gleichen Ergebnissen wie die Arbeiten von Escobar (20), Hordern (31) u. Faravelli (22). Hier konnte in kontrollierten Studien ebenfalls keine Überlegenheit der Infusionstherapie über die orale Behandlung festgestellt werden.

Es zeigte sich bei der Infusionsbehandlung auch kein rascherer Wirkungseintritt als bei oraler Therapie. Auch hierin stimmen die Ergebnisse mit denen von Hordern (31) und Escobar (20) überein. Escobar stellte sowohl bei intravenöser als auch bei oraler Therapie erst nach 14 Tagen

eine Besserung fest. In dieser Studie setzte in allen Behandlungsgruppen jedoch bereits in der 2. Woche ein Rückgang der Hamiltonscores ein. Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von Saletu (62), der (allerdings mit Dibenze-pin) innerhalb von 2 Tagen bei Dauertropfinfusion eine Besserung erzielte. Banki und Vojnik (8) berichten, daß sich durch Infusionstherapie bei 17 von 20 Patienten die Latenzzeit auf die Hälfte verringert habe.

Die Besserung setzte bei den Gruppen 75 mg p.o. und i.v. und 150 mg p.o. bereits am 1. Behandlungstage ein, bei der Gruppe 150 mg i.v. am Tag 3.

Das bestätigt die Aussagen von Angst und Woggon (3), die berichten, daß unter Antidepressivatherapie schon innerhalb von 1 - 7 Tagen eindruckliche Besserungen auftreten. Patienten, die in den ersten 10 Behandlungstagen keine Besserung erleben, sollen sogar gehäuft therapieresistent sein. In unserer Studie zeigen die Responder vom Behandlungsbeginn an eine stetige Besserung, während die Non-responder erst ab Tag 5 eine Verringerung des Depressions-scores zeigen. Ein langsames Ansprechen scheint also mit einem geringeren Therapieerfolg in Zusammenhang zu stehen.

In allen 4 Gruppen ist ab Tag 14 eine Verlangsamung der Besserung festzustellen, gemessen an dem bis dahin viel stärkeren Abfall der Hamiltonwerte. Dieser Effekt kann

rein mathematisch bedingt sein, die Hamiltonwerte nähern sich nämlich in der dritten Versuchswoche den Normalwerten.

Nimmt man die Selbstbeurteilungsskala BL als Therapieverlaufsindikator, so zeigt nur die Gruppe 75 i.v. eine zunehmende und anhaltende Besserung mit einem Rückgang um 81 % wie bei der Hamiltonskala zeigen auch hier die Responder ein etwas niedrigeres Ausgangsniveau.

Die EWL-Skala, ebenfalls eine Selbstbeurteilungsskala, bestätigt die Ergebnisse der BL-Skala insofern, als die Gruppe 75 i.v. in 5 ausgewählten Items (allgemeine Deaktivität, Emotionale Gereiztheit, Angst, Deprimiertheit und Erregtheit) am besten abschneidet. Darüberhinaus konnte kein gravierender Vor- oder Nachteil einer intravenösen gegenüber einer peroralen Behandlung festgestellt werden. Für die EWL-Skala gelten dieselben Überlegungen wie für die BL-Skala.

Die EWL und BL-Skala korrelieren nicht mit den Ergebnissen des Hamiltonscores. Beide weisen jedoch die Gruppe 75 i.v. als die Gruppe mit dem besten Therapieerfolg aus.

4.4 Plasmaspiegel:

Erwartungsgemäß unterschieden sich die 4 Gruppen in der Höhe der Clomi- und Desmethylclomi-Spiegel. Die Infusion führte - wohl durch Wegfall des firstpass-Effekts und durch die bei Depressiven oft verlangsamte Magen-Darm-Re-sorption (Kielholz) (36) - zu einem doppelt so hohen Clomispiegel als die perorale Gabe. Die Infusion der dop-pelten Dosis (150 mg) führte sogar zu dreimal so hohen Spiegeln beim Clomi und zur Vervierfachung beim Desmethyl-clomi.

Demnach wies also die Gruppe 150 i.v. die höchsten und Gruppe 75 p.o. die niedrigsten Clomi- und Desmethylclomi-spiegel auf.

Die Clomi- und Desmethylclomispiegel unterscheiden sich in allen 4 Gruppen interindividuell innerhalb einer Behand-lungsgruppe (bis zum 4-fachen des Mittelwertes).

Starke Schwankungen der Plasmaspiegel fanden auch Moody (50) und Montgomery (49). Moody fand steady-state Plasma-spiegelschwankungen um das 20 - 30fache bei antidepressiv behandelten Patienten. Dadurch wäre es möglich, daß Pa-tienten in allen 4 Gruppen erst ab einer bestimmten Clomi- und DMCl-Konzentration einen Therapieerfolg zeigen. Das bestätigte sich jedoch nicht. Der Therapieerfolg ist in unserer Studie nicht mit höheren Clomi- und Desmethylclo-

mispiegeln vergesellschaftet, wie dies Altamura e.al. (1) berichten. Therapieresponder zeigten zwar bei Behandlungs-ende einen 37 % höheren Clomi- und einen 38 % höheren Desmethyldomispiegel als die Nonresponder, diese Ergebnisse sind aber nicht signifikant. Responder und Nonresponder liegen in der gesamten Schwankungsbreite (bis zum 3-fachen des Mittelwertes). Es konnte auch kein Schwellenwert für Responder bei Clomi- und Desmethyldomikonzentrationen über 160 - 200 ng/ml ermittelt werden, wie dies Faravel-ly (22) berichtet.

Eine andere Erklärung ist, daß nur ein bestimmter Konzentrationsbereich, der aufgrund der großen Range von Pat. aus allen 4 Gruppen erreicht werden kann, zu einem Therapieerfolg führt, wie dies Appelbaum (4), Asberg (6), Ziegler (75) u.a. festgestellt haben. Diese fanden ein therapeutisches Fenster. Hullin (32) zeigte, daß Patienten mit Domispiegeln zwischen 80 und 100 ng/ml die besten Ergebnisse aufwiesen. Die Responder in unserer Studie lagen in diesem Bereich (Clomi 95,2 ng/ml), die Nonresponder darunter (69,3 ng/ml).

Die mittleren steady-state Konzentrationen der 4 Behandlungsgruppen lagen jedoch alle (mit Ausnahme 150 i.v. nach dem Umsetzen auf orale Therapie am T_{14}) außerhalb dieses Bereiches. Da aber aufgrund der hohen Range Patienten aller Gruppen Konzentrationen zwischen 80 - 100 ng/ml Clomi erreichen, ist dies durchaus eine Erklärung für das

annähernd gleiche Gesamtergebnis der 4 Gruppen. Jedoch sind auch hierbei die interindividuell sehr unterschiedlichen Plasmaspiegel zu berücksichtigen. Viele Responde lagen außerhalb des Konzentrationsbereiches 80 - 100 ng/ml Clomi.

Man kann annehmen, daß zwischen der Höhe der Plasmaspiegel von Clomi und DMCl und einen Therapieerfolg kein zwingender Zusammenhang besteht.

Aufgrund der individuell stark unterschiedlichen Plasmaspiegel scheint auch ein starres Dosisschema wenig sinnvoll.

Es erscheint auch nicht in jedem Falle sinnvoll durch eine Infusionstherapie höhere Plasmaspiegel anzustreben, da viele Patienten auch mit oraler Therapie sehr hohe Spiegel erreichen.

DMCl: DMCl ist nicht nur Abbauprodukt von Clomi, sondern entfaltet auch selbst pharmakologische Wirkungen. Es hemmt vorwiegend die Noradrenalinwiederaufnahme in die Präsynapsen. Zieht man in Betracht, daß in unserer Studie die DMCl-Konzentration im steady-state die Clomikonzentration weit übersteigt, so kann man annehmen, daß die pharmakologische Hauptwirkung vom Metaboliten kommt.

Der Desmethylierungsquotient steigt bei peroraler Therapie schneller an als bei der Infusionstherapie. Clomi wird schneller und stärker metabolisiert. Gruppe 75 mg p.o. weist am Tag 28 mit 2,35 den höchsten und Gruppe 75 mg i.v. mit 1,25 den niedrigsten Wert auf. Vergleicht man die steady-state Konzentrationen von Clomi und DMCl, so fällt auf, daß sich - im Gegensatz zu Clomi - die DMCl-Spiegel bei Infusion und peroraler Verabreichung fast gleichen. Das bedeutet entweder - da Clomiiinfusion zu höheren Plasmaspiegeln führt - daß intravenös verabreichtes Clomi langsamer oder auch weniger stark metabolisiert wird oder daß peroral verabreichtes Clomi vollständig absorbiert wird. Die Annahme von Kielholz (1982) (36), daß depressive Patienten nur einen teil der verabreichten Dosis absorbieren, wäre dann falsch.

Die Verdoppelung der Clomidosis führt zu 4-fach höheren DMCl-Spiegeln. Möglicherweise lösen höhere Clomispiegel eine Enzyminduktion aus. Zum anderen muß man bedenken, daß DMCl eine längere Halbwertszeit besitzt, wodurch eine Immulation bedingt wird. Dies zeigten auch die Untersuchungen von Mellström (43), der nachwies, daß DMCl erst später einen steady-state erreicht und daß die DMCl-Konzentrationen höher und variabler sind als die der Muttersubstanz.

Interessant ist auch, daß DMCl nicht nur eine längere Halbwertszeit als Clomi besitzt, sondern daß die Halb-

wertszeit des DMCl von der Applikationsart und von der Clomidosis abhängig ist. Und zwar resultiert bei intravenöser Clomigabe eine längere Halbwertszeit als bei oraler Gabe. Eine Dosisverdoppelung führt zu erheblich verlängerter DMCl-Halbwertszeit. Die Halbwertszeit scheint jedoch nicht vom DMCl-Spiegel abhängig. In einer anderen Arbeit wurde dagegen eine direkte Relation zwischen der steady-state Konzentration von DMCl und der Halbwertszeit gefunden (Dawling) (16).

Auch die Clomi Halbwertszeit verändert sich bei verschiedener Dosis und Applikationsart. So weist die Gruppe 75 i.v. die kürzeste und 150 i.v. die längste Halbwertszeit auf. Wie beim DMCl ist auch hier keine Relation zwischen Länge der Halbwertszeit und der Höhe der Plasmaspiegel festzustellen. Die HWZ muß noch von weiteren Faktoren abhängen, wie z.B. Enzyminduktion oder der individuell und genetisch unterschiedlichen Metabolisierungsgeschwindigkeit.

Bemerkenswert ist, daß die Halbwertszeit bei DMCl und Clomi in unserer Studie wesentlich länger ist als aus der Literatur bekannt. Eine Erklärung wäre, daß die Halbwertszeit normalerweise bei gesunden Probanden und bei Verabreichung einer Einzeldosis ermittelt wird. Beides traf in unserer Studie nicht zu. Gesunde Probanden und Patienten können eine verschiedene Kinetik haben, wie dies Dawling (1980) (16) zeigte.

Da ja Clomi und DMCl antidepressiv wirksame Substanzen sind, ist auch die Summe der HWZ von Clomi und DMCl interessant, da man hieraus ersehen kann wie lange insgesamt sich ein wirksamer Stoff im Körper befindet. Hier zeigt sich, daß sich mit einer Kombination aus Dosissteigerung und intravenöser statt peroralee Verabreichung dieser Zeitraum verlängern läßt. Die Summe der Clomi und DMCl-HWZ nimmt zu in der Reihenfolge der Gruppen: 75 p.o. - 75 i.v. - 150 p.o. - 150 i.v.. Aber so wie oben erläutert die maximalen Plasmaspiegel auch zu keinem besseren Erfolg führen, so hat offenbar auch die Wirkungszeit des Antidepressivums keinen direkten Einfluß auf den Erfolg, da sonst die Gruppen 150 p.o. und i.v. bessere Ergebnisse aufweisen müßten.

Die Prolaktinspiegel wurden nur bei den Gruppen 150 p.o. und i.v. gemessen. Sämtliche Werte zeigen eine sehr große Schwankungsbreite, so daß sich keine signifikanten Unterschiede ergaben.

Der Mittelwert der Prolaktinspiegel lag bei Respondern bei Therapiebeginn doppelt so hoch ($364,5 \text{ ng/ml}$) wie bei den Nonrespondern ($181,6 \text{ ng/ml}$). In der Gruppe der Responder waren nicht mehr Frauen als Männer, so daß dies damit nicht erklärt werden kann. Männliche wie weibliche Patienten zeigten gleichermaßen erhöhte Einzelwerte. Da Frauen in der Regel höhere Prolaktinspiegel aufweisen als Männer, könnte man meinen, Frauen sprächen besser auf eine Clomitherapie an. Dies ist jedoch nicht der Fall.

Sowohl bei Respondern als auch bei Nonrespondern stiegen die PRL-Mittelwerte während der ganzen Dauer der Behandlung stetig an, bei Respondern jedoch stärker als bei Nonrespondern. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch Turkington (1972) (69), der behauptet, daß Imipramin und Amitriptylin die Serumprolaktinspiegel bei 20 Patienten erhöhte. Auch Asnis (1980) (7) berichtete von signifikant höheren Prolaktinspiegeln nach antidepressiver Behandlung und/oder Genesung als während der Krankheit.

Obwohl sich die Plasmaspiegel der Responder und Nonresponder nicht signifikant voneinander unterscheiden, ist es trotzdem notwendig darüber nachzudenken, warum es sein könnte, daß höhere Prolaktionspiegel mit guter Remission einhergehen, wie dies auch Liskansky (40) zeigte.

Clomi und in geringerem Maße DMCL stimulieren die Prolaktinsekretion (Francis, 1976) (24). Die Responder hatten jedoch keine höheren Clomispiegel im Plasma. Es wäre aber möglich, daß Clomi und DMCL im ZNS, an Hypophyse und Hypothalamus in anderer Verteilung vorliegt.

Da aber die späteren Responder schon bei Therapiebeginn höhere Prolaktinspiegel hatten, liegt eine mögliche Erklärung in einer geringeren dopaminergen Hemmung der Prolaktionsausschüttung bei Respondern. Halbreich (26) stellte fest, daß eine Prolaktionsanstieg mit einer verminderten dopaminergen Aktivität einhergeht, z.B. durch Medikamente

verursacht. Möglicherweise wirkt Clomi unter dieser Bedingung besser. Dafür spricht auch eine Untersuchung von Kielholz (36), der bei depressiven Patienten nach einer Vorbehandlung mit Neuroleptika verbesserte Behandlungserfolge erzielte. Neuroleptika führen zu erhöhten Prolaktinspiegeln und zu einer Dopaminverarmung an den postsynaptischen Rezeptoren. Es ist möglich, daß die geringere dopaminerge Hemmung, die Kielholz mit Psychopharmaka herbeiführte, bei einigen Patienten (z.B. den Respondern in unserer Studie) von Natur aus gegeben ist, was sich in hohen Prolaktinspiegeln ausdrückt. Wenn sich dies im Laufe des Lebens ändert, sprechen die Patienten nicht mehr auf die Therapie an. Die Prolaktinspiegel können sich besonders bei Frauen schnell ändern. Es sind auch Veränderungen des Prolaktinspiegels durch Streß wie ihn z.B. eine Klinikaufnahme darstellt, nachgewiesen (Noel) (52). Damit könnte man auch erklären, warum in unserer Studie nicht immer dieselben Patienten auf die Clomitherapie ansprachen.

Eine andere Erklärung wäre, daß die von serotonerger Übertragung abhängige Prolaktinstimulation bei den Respondern ausgeprägter ist. Serotoninhaltige Neuronen scheinen die Prolaktinsausschüttung zu verstärken (Weiner, Ganong) (71). Ein hoher Prolaktinspiegel kann also umgekehrt ein Hinweis auf einen hohen Serotoninspiegel sein. Nach der Katecholaminhypothese (63) würde das bedeuten, daß Patienten mit hohen Prolaktinspiegeln weniger krank sind. Tat-

sächlich waren unsere Responder nach der Hamilton Depression Scale weniger krank. Das könnte eine Erklärung für den besseren Erfolg sein. Durch eine Normalisierung des Serotoninstoffwechsels bei der Genesung steigen dann die Prolaktinspiegel fast aller Patienten an, wie dies auch Lisansky feststellte. Bei Respondern aufgrund des höheren Ausgangsniveaus auf höhere Werte als bei Nonrespondern. Responder hätten also einen höheren Serotoninspiegel, der zusätzlich durch Clomi, das ein Serotonin-reuptake-Hemmer ist, erhöht wird. Dieser Summeneffekt könnte eine Erklärung für den stärkeren Anstieg der Responder sein, wenn Serotonin die Prolaktinsekretion erhöht.

5. ZUSAMMENFASSUNG

4 Patientengruppen wurden unter Doppelblind-Bedingungen 28 Tage lang mit Clomipramin als Monotherapie behandelt. Die Dosierungen lagen bei 150 mg/die bzw. 75 mg/die. Die 4 Behandlungsgruppen unterscheiden sich hinsichtlich krankheitsabhängiger und unabhängiger Variablen nicht voneinander, lediglich beim Körpergewicht der Patienten zeigte sich eine Ungleichverteilung. Es gab gleichviele Responder wie Nonresponder (43% bzw. 42%).

Responder waren jünger und erkrankten später, der Zeitraum seit der Ersterkrankung war also kürzer. Responder haben

auch erst weniger Phasen erlebt.

Patienten mit einer monopolar verlaufenden endogenen Depression sprachen deutlich besser auf die Therapie an als Patienten mit bipolarem Verlauf.

Bewertet man den Therapieerfolg aller vier Behandlungsgruppen entsprechend den verschiedenen Selbst- und Fremdbeurteilungsskalen, so zeigt sich einheitlich eine Überlegenheit der 75 i.v. Gruppe und der 150 p.o. Gruppe.

Die Höhe der Clomi- und DMCL-Spiegel hängt sowohl von der Dosis als auch von der Applikationsart ab. Höhere Dosis bzw. intravenöse Applikation führen zu höheren Plasmaspiegeln. Direkte Beziehungen zwischen den Plasmaspiegeln und einem therapeutischen Erfolg konnten nicht gesehen werden.

Responder scheinen von Anfang an höhere Prolaktinspiegel zu haben als Nonresponder,

6. Literatur:

- 01 ALTAMURA,A.C., CONTE,G., MELORIO,T., VITA,A.,
SACCHETTI,E: Plasma Chlorimipramin and Mianserin
levels and urinary MHPG in primary depressive
patients. 1158- 1161 In: Biol. Psychiatry C.Perris,
G.Struwe, B.Jansson (Hrsg.). Elsevier Biomedical
Press, North-Holland, 1981
- 02 American Psychiatric Association: DSM-III. Diagnostic
and statistical manual of mental disorders. 3rd ed.
American Psychiatric Association, Washington, 1980.
- 03 ANGST, J., WOGGON, B.: Psychopharmakotherapie. In:
Grundlagen und Methoden der Psychiatrie. 1/2. Kisker,
K.P., Meyer, J.E., Müller, C., Strömgren, E. (Hrsg.).
Springer, Berlin, Heidelberg, New York, S. 261, 1980.
- 04 APPELBAUM,P.S., VASILE,R.G., ORSULAK,P.J.,
SCHILDKRAUT,J.J.: Clinical utility of tricyclic
antidepressant blood levels-Case Report. Amer. J.
Psychiat. 136, (1979), 339
- 05 ASBERG,M., THOREN,P., TRÄSKMAN,L., BERTILSSON,L.,
RINGBERGER,V.: "Serotonin depression"-a biochemical
subgroup within the affective disorders ? Science
191, (1976), 448
- 06 ASBERG,M., KRAGH-SØRENSEN,P., BERTILSSON,L.,CRONHOLM,B.,
EGGERT-HANSEN,CH., SJÖQVIST,F., TUCK,J.R.:
Studies of relationship between plasma level and
clinical effects of nortriptyline. Methodological
problems. In: Classification and prediction of outcome
of depression. J.Angst (Hrsg.) Schattauer, Stuttgart,
1977.

- 07 ASNIS,G.M., NATHAN,R.S., HALBREICH,U., HALPEFN,F.S.,
SACHAR,E.J.:Prolactin changes in major depressive
disorders. Amer. J. Psychiat. 137 (1980) 1117-1118.
- 08 BANKI,C.M., VOJNIK,M.:Effect of intravenous infusion of
amitriptyline on total blood serotonin content. Eur.
J. Clin. Pharmacol. 13 (1978) 259-263.
- 09 BENKERI, O., HIPPIUS, H.: Psychiatrische
Pharmakotherapie. Springer, Berlin, Heidelberg, New
York, 1976.
- 10 BETZLER, M.: Klinische Untersuchungen zum Vergleich
Amitriptylin-N-Oxid mit Amitriptylin. Inaug. Diss.
Ludwig-Maximilians-Universität, München, 1986
- 11 BIELSKI,R.J., FRIEDEL,R.O.: Prediction of tricyclic
antidepressant response. Arch. Gen. Psychiatry 33
(1976) 1479-1489.
- 12 CERLETTI,U., BINI,L.:L'elettroshock.Arch.Gen.Neurol.
Psichiatr. Psicoanal. 19 (1938) 266 - 268
- 13 COLLINS,G.H.:IV Clomipramine in the treatment of severe
depression. Brit. J. Psychiat. 117 (1970) 211-212.
- 14 CRANE,G.E.:Iproniazid (Marsilid) phosphate- a
therapeutic agent for mental disorders and
debilitating disease. Psychiat. Res. Rep. 8 (1957)
142.

- 15 DAVIS, J.M.: Antidepressant drugs. S. 2290- 2316. In: Comprehensive Textbook of Psychiatry/III, H. Caplan, A. Freedman, B. Sadock (Hrsg.) Williams and Wilkins, Baltimore, 1980.

- 16 DAWLING, S., BRAITHWAITE, R.A., McAULEY, R., MONTGOMERY, S.A: Single oral dose pharmacokinetics of clomipramine in depressed patients. Postgr. Med. J. 56 (Suppl.1) (1980) 115-116.

- 17 DECKWITZ, R., HELMCHEN, H., KOCKCTT, G., MOMBOUR, W.: Diagnosenschlüssel und Glossar psychiatrischer Krankheiten. Deutsche Ausgabe der internationalen Klassifikation der WHO (ICD), 9. Revision, 5. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1980.

- 18 DELLA CORTE, L., BROADHURST, A.D., SGARAGLI, G.P.: Br. J. Psychiat. 134 (1979) 390.

- 19 LEYKIN, E.Y., DIMASCIO, A.: Relationship of patient background characteristics to efficacy of pharmacotherapy in depression. J. Nerv. Ment. Dis. 155 (1972) 209-215.

- 20 ESCOBAR, J.I., FLEMENBAUM, A., SCHIELE, B.C.: Chlorimipramine: A double blind comparison of intravenous versus oral administration in depressed patients. Psychopharmacologia (Berl.) 33 (1973) 111-116.

- 21 FARAVELLI, C., BROADHURST, H., JAMES, H., SACCHETTI, E.: Pharmacokinetic, clinical and biological parameters modulating the response to chlorimipramine. S. 1167-1170 In: Biological Psychiatry, C. Perris, G. Struwe, B. Jansson (Hrsg.), Elsevier Biomedical Press, North Holland, 1981.

- 22 FARAVELLI,C., BROADHURST,A., AMBONETTI,A., BALLERINI,A.,
DE BIASE,C., LA MALFA,G., DAS, M.: Double-blind trial
with clomipramine in primary depression. Biol.
Psychiat. 18 (1983) 695-706.
- 23 FAVA, G.A., KELLNER, R., MUNARI, F., PAVAN, L.: The
Hamilton rating scale in normals and depressives. Acta
psychiat. scand. 66 (1982) 26-32
- 24 FRANCIS,A.F., WILLIAMS,R., CGLE,E.N., WILLIAMS,P.,
LINK,J., HUGHES,D.: The effect of clomipramin on pro-
lactin levels. Postgrad. Med. J. 52 (1976) 87-91.
- 25 HAASE,H.J.: Depression. Entstehung-Erscheinung-
Behandlung. Schattauer, Stuttgart, 1976.
- 26 HALBREICH,U., ASSAEL,M., MENASHE,B.D.: Prolactin
secretion during and after Noveril infusions to
depressive patients. Psychopharmacology 56 (1978) 167-
171.
- 27 HAMILTON,M.: A rating scale for depression. J. Neurol.
Neurosurg. Psychiat. 23 (1960) 56-62.
- 28 HEIMANN,H.: Methodologische Probleme bei der
Effizienzprüfung von Psychopharmaka. Arch. Psychiat.
Nervenkr. 220 (1975) 255.
- 29 HEINRICH,K.: Psychopharmaka in Klinik und Praxis. Thieme,
Stuttgart, 1976, S. 83.

- 30 HOLE,G.: Melancholie und Depression. In: Lexikon der Psychiatrie. S. 111-116 bzw. 331-333. Ch. Müller (Hrsg.), Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1973.
- 31 HORDERN,A., SELDFUP,J., BARTROP,R., SYMES,M.H.: Intravenous clomipramine: Any real advantage? J. Pharmacotherapy 2 (1979) 115.
- 32 HULLIN,R.P.: Variation in plasma concentrations of clomipramine and desmethylclomipramine during clomipramine therapy. Postgr. Med. J. 56(Suppl.1) (1980) 117-119.
- 33 JANKE,W., DEBUS,G.: Die Eigenschaftswörterliste (EWL-K)-Ein Verfahren zur Erfassung der Befindlichkeit. Verlag für Psychiatrie, Göttingen, 1977.
- 34 KIELHOLZ,P., TERZANI,S., GASTPAR,M.: Behandlung der therapieresistenten Depressionen. Dtsch. med. Wschr. 103 (1978) 241.
- 35 KIELHOLZ,P., TERZANI,S., GASTPAR,M., ADAMS,C.: Behandlung therapieresistenter Depressionen ohne Elektroschock. Dtsch. med. Wschr. 106 (1981) 671.
- 36 KIELHOLZ,P.: Eine kombinierte antidepressive Infusionstherapie. In: Antidepressive Infusionstherapie, S.1-6, P.Kielholz, C.Adams(Hrsg.), Thieme, Stuttgart, New York, 1982.
- 37 KUGLER,J.: Infusions of monochlorimipramine in depressed patients. Neurophysiological findings and results of therapy. Arzneimittelforsch. 19 (1969) 441-442.

- 38 KUHN,R.: The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine-hydrochloride). Am. J. Psychiatry 115 (1958) 459.
- 39 LANGER,G., KOINIG,G., SCHÖNBECK,G., ASCHAUER,H., LESCH,O.: Antidepressive Therapie mit Clomipramin-Infusionen. In: Antidepressive Infusionstherapie, S.42-46. P.Kielholz, C.Adams(Hrsg.), Thieme, Stuttgart, New York, 1982.
- 40 LISANSKY,J., FAVA,G.A., BUCKMAN,M.T., KELLNER,R., FAVA,M., ZIELEZNY,M., PEAKE,G.T.: Prolactin, amitriptyline and recovery from depression. Psychopharmacology 84 (1984) 331-335.
- 41 LOOMER,H.P., SAUNDERS,J.C., KLINE,N.S.: A clinical and pharmacodynamic evaluation of iproniazid as a psychic energizer. Psychiatr. Res. Rep. Am. Psychiatr. Assoc. 8 (1957) 129.
- 42 LUSCOMBE,D.K., JOHN,V.: Influence of age, cigarette smoking and the oral contraceptive on plasma concentrations of clomipramine. Postgr. Med. J. 56(Suppl.1) (1980) 99-102.
- 43 MELLSTRÖM,B., TYBRING,G.: Ion pair liquid chromatography of steady-state plasma levels of chlorimipramine and desmethylchlorimipramine. J. of Chromatography 143 (1977) 597.
- 44 MEYER,H.H.: Die Therapie der manisch-depressiven Erkrankungen. In: Psychiatrie der Gegenwart, Bd.2, S.120. Gruhle, Jung(Hrsg.), Springer, Berlin, 1960.

- 45 MEDUNA, L.v.: Über experimentelle Krampfepilepsie.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 102 (1934).
- 46 MEDUNA, L.v.: Die Konvulsionstherapie der Schizophrenie.
Marhold, Halle, 1937.
- 47 MEYENDORF, R.: Elektrokrampf-Therapie. In: Psychologie
des 20. Jahrhunderts. Bd.10 (Ergebnisse für die
Medizin) Peters, U.H. (Hrsg.), Kindler, Zürich, S. 936
- 949, 1980.
- 48 MODESTIN, J., PETRIN, A.: Beziehung zwischen
Plasmakonzentration und klinischer Wirkung von Neuro-
leptika und Antidepressiva. Int. J. Clin. Pharmacol.
13 (1976) 11.
- 49 MONTGOMERY, S.A., MONTGOMERY, D.B., McAULEY, R.,
DAWLING, S., BRAITHWAITE, R.A.: Plasma concentration of
clomipramine and desmethylclomipramine and clinical
response in depressed patients. Postgr. Med. J.
56(Suppl.1) (1980) 130-133.
- 50 MOODY, J.P., TAIT, A.C., TODRICK, A.: Plasma levels of
imipramine and desmethylinipramine during therapie.
Brit. J. Psychiatry 113 (1967) 183.
- 51 MOREL-MAROGER, A.: Die intravenöse Gabe von Anafranil als
Anfangsbehandlung der Depression. In: Die Infusionsbe-
handlung von depressiven Kranken. J.Kugler, H.Lechner,
D.Fontanari(Hrsg). Moser, Graz, 1968.
- 52 NOEL, G.L., SCH, H.K., STONE, G.J., FRANZ, A.G.: Human
prolactin and growth hormone release during surgery
and other conditions of stress. J. Clin. Endocrinol.
Metab. 35 (1972) 840-851.

- 53 PAYKEL,E.S.: Depressive typologies and response to amitriptyline. Br. J. Psychiatry 120 (1972) 147-156.
- 54 PAYKEL,E.S., PRUSOFF,B.A., KLERNAN,G.L.: Clinical response to amitriptyline among depressed women. J. Nerv. Ment. Dis. 156 (1973) 149-165.
- 55 PICHOT,P.: Methodik der Effizienzprüfung in der Psychopharmakologie. Arch. Psychiat. Nervenkr. 220 (1975) 281.
- 56 PICHOT,P.: Das Problem der quantitativen Bewertung von Depressionssymptomen. In: Depressive Zustände. Erkennung, Bewertung, Behandlung. P.Kielholz(Hrsg.), Huber, Bern, 1972.
- 57 PÖLDINGER,W., ALAC,S., KREBS-ROUBICEK,E.: Zur Behandlung therapierefraktärer Depressionen. In: Antidepressive Infusionstherapie, S.38-41. P.Kielholz, C.Adams(Hrsg.), Thieme, Stuttgart, 1982.
- 58 RASKIN,A., SCHULTERBRANDT,J.G., REATIG,N.: Differential response to chlorpromazin, imipramine and placebo. Arch. Gen. Psychiatry 23 (1970) 164-173.
- 59 RASKIN,A., CROOK,T.H.: The endogenous-neurotic distinction as a predictor of response to antidepressant drugs. Psychol. Med. 6 (1976) 59-70.
- 60 ROBINSON,D.S., COOPER,T.B., RAVARIS,C.L., IVES,J.O., NIES,A., BARTLETT,D., LAMBORN,K.R.: Plasma ticyclic drug levels in amitriptyline treated depressed patients. Psychopharmacology 63 (1985) 223-231

- 61 SAKEL,M.: Neue Behandlungsmethode der Schizophrenie.
Moritz Perthes, Wien und Leipzig, 1935.
- 62 SALETU,B., STROBL,G., GRÜNBERGER,J., SZELESS,S.,
FERNER,U.: Intensive antidepressive therapie by 48
hour slow-drip infusion with high dosis of dibenzepin.
Progress in Neuro-Psychopharmacology 1 (1977) 125.
- 63 SCHILDKRAUT,J.J.: Catecholamine hypthesis of affective
disorders: Review of supporting evidence. Am. J.
Psychiat. 122 (1965) 509-522.
- 64 SELFERT, G.: Untersuchungen therapeutischen Vorgehens
bei endogen Depressionen. Eine retrospektive Studie.
Inaug. Diss. Ludwig-Maximilians Universität München,
1985.
- 65 SIGWALD,J., RAYMONDEAU,C.: Treatment of depressive states
with chlorimipramin, slow vencus perfusions. Proc. IV
World Congress and Psychiatry, Madrid 1966. Excerpta
Med. Found. Int. Conf. series, No.150, part 3, S.1850-
1853, 1968.
- 66 SPIKEE,D.G., WEISS,J.C., DEALY,R.S., GRIFFIN,S.J.,
Hanin,J., NEIL,J.F., PEFEL,J.M., ROSSI,A.J.,
SOLOFF,P.H.: The pharmacological treatment of delusio-
nal depression. Am. J. Psychiat. 142 (1985) 430-436
- 67 TRÄSKMAN,L., ASBERG,M., BERTILSSON,L., CRONHOLM,B.,
MELLSTRÖM,B., NECKERS,L.M., SJÖQUIST,F., THOREN,P.,
TYBRING,G.: Plasma levels of chlorimipramine and its
demethyl metabolite during treatment of depression.
Clin. Pharm. Ther. 26 (1979) 600-610.

- 68 VAN PRAAG, H.M.: Towards a biochemical typology of depression. *Pharmacopsychiatrie, Neuro-psychopharmacologie*, 7 (1974) 281.
- 69 TURKINGTON, R.W.: The clinical endocrinology of prolactin. *Adv. Intern. Med.* 18 (1972) 363-387.
- 70 WIECK, H.H.: *Lehrbuch der Psychiatrie*, 2. Aufl., Schattauer, Stuttgart, 1977.
- 71 WEINER, R.I., GANONG, W.F.: Role of brain monoamines and histamine in regulation of anterior pituitary secretion. *Physiol. Rev.* 58 (1978) 905-976.
- 72 WITTENBORN, J.R., KIREMITCI, N., WEBER, E.: The choice of alternative antidepressants. *J. Nerv. Ment. Dis.* 156 (1973) 97-108.
- 73 ZELLER, E.A., BARSKY, J., FOUTS, J.R., KIRCHHEIMER, W.F., VAN ORLEN, L.S.: Influence of isonicotinic acid hydrazide (INH) and 1-isonicotinyl-2-isopropylhydrazine (IIH) on bacterial and mammalian enzymes. *Experientia*, 8 (1952) 349-361.
- 74 ZERSEN, D.v.: Die Beschwerdenliste als Test. *Therapiewoche* 21 (1971) 1908-1914.
- 75 ZIEGLER, V.E., CLAYTON, P.J., BIGGS, J.T.: A comparison study of amitriptyline and nortriptyline with plasma levels. *Arch. Gen. Psychiatry* 34 (1977) 607.

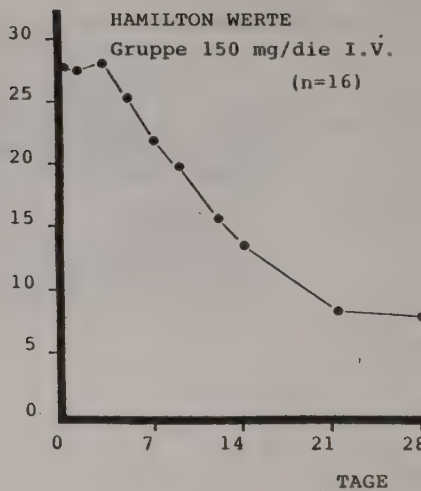
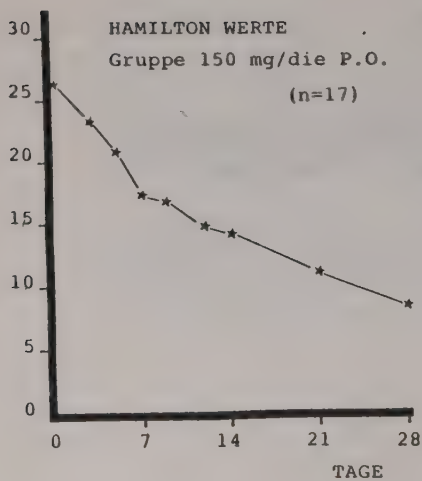
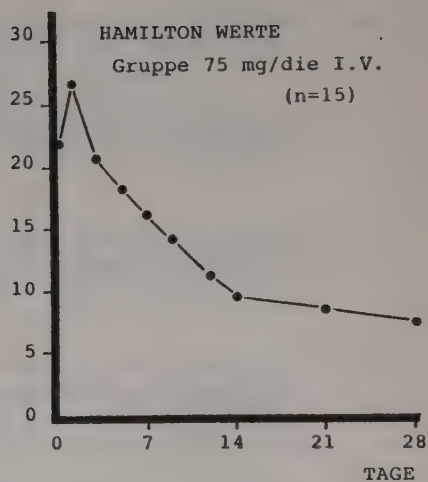
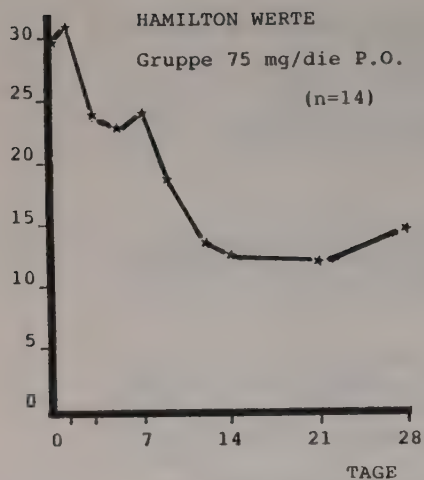


Abb. 1: Hamiltonwerte im Therapieverlauf

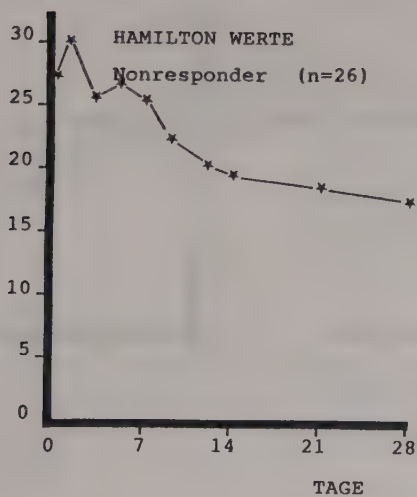
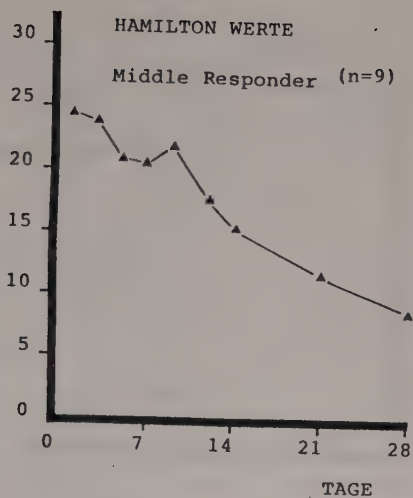
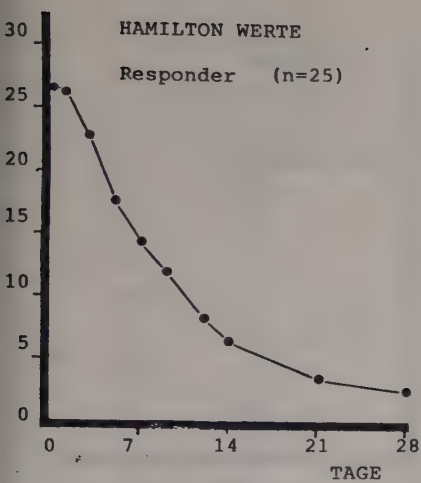


Abb. 2: Hamiltonwerte bei Respondern, mittleren Respondern
und Nonrespondern

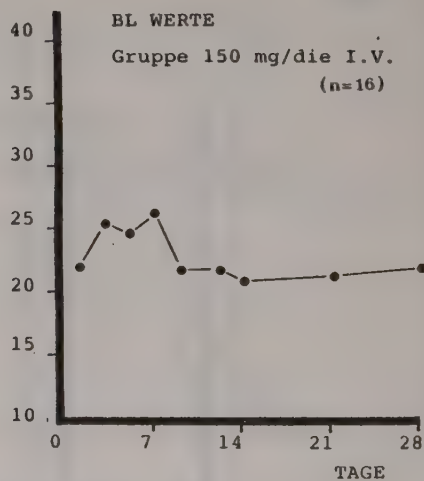
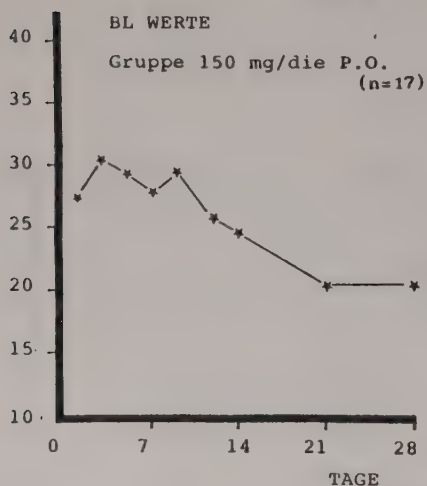
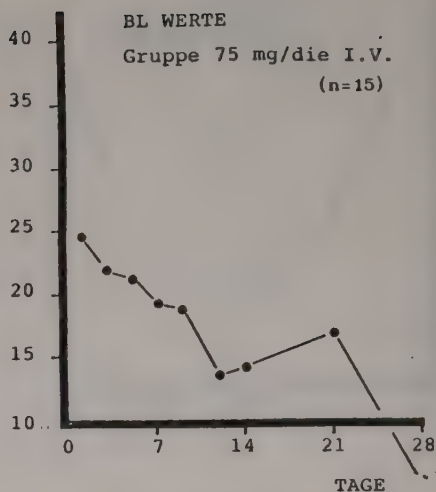
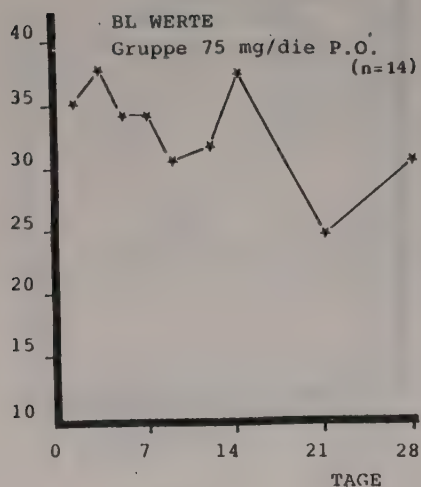


Abb. 3: BL Werte im Therapieverlauf

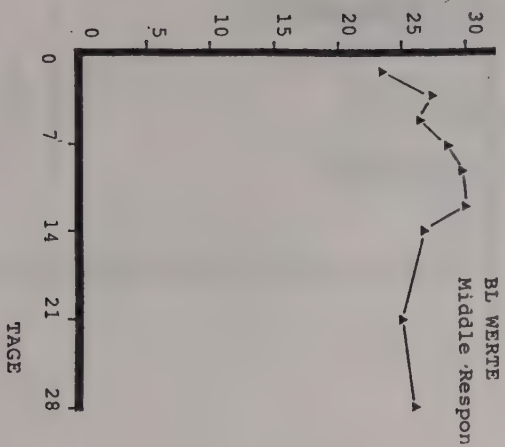
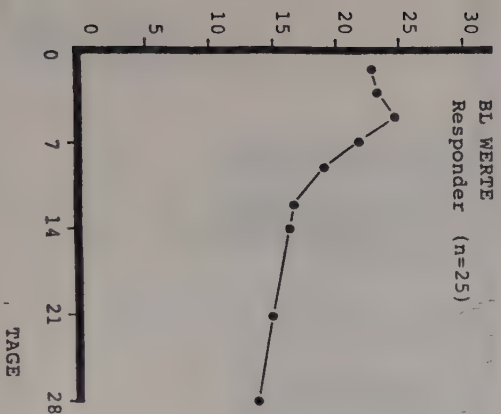


Abb. 4:BL Werte bei Respondern und mittleren Respondern

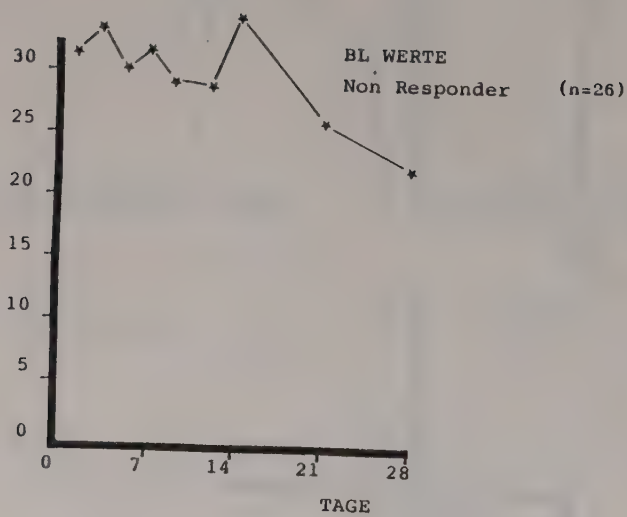


Abb. 5: BL Werte bei Nonrespondern

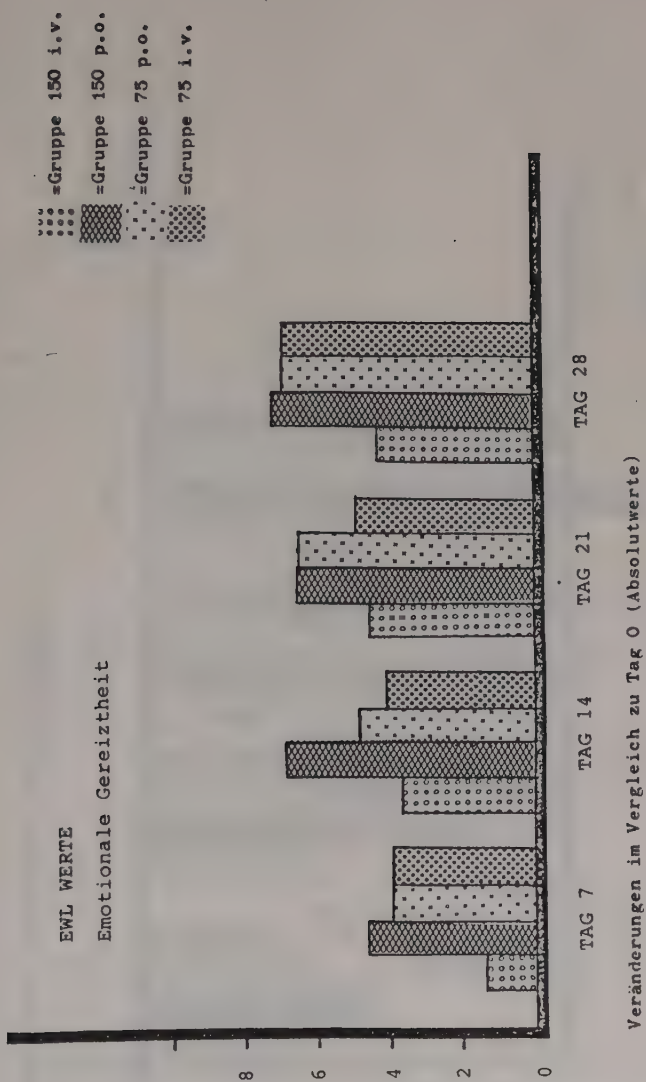
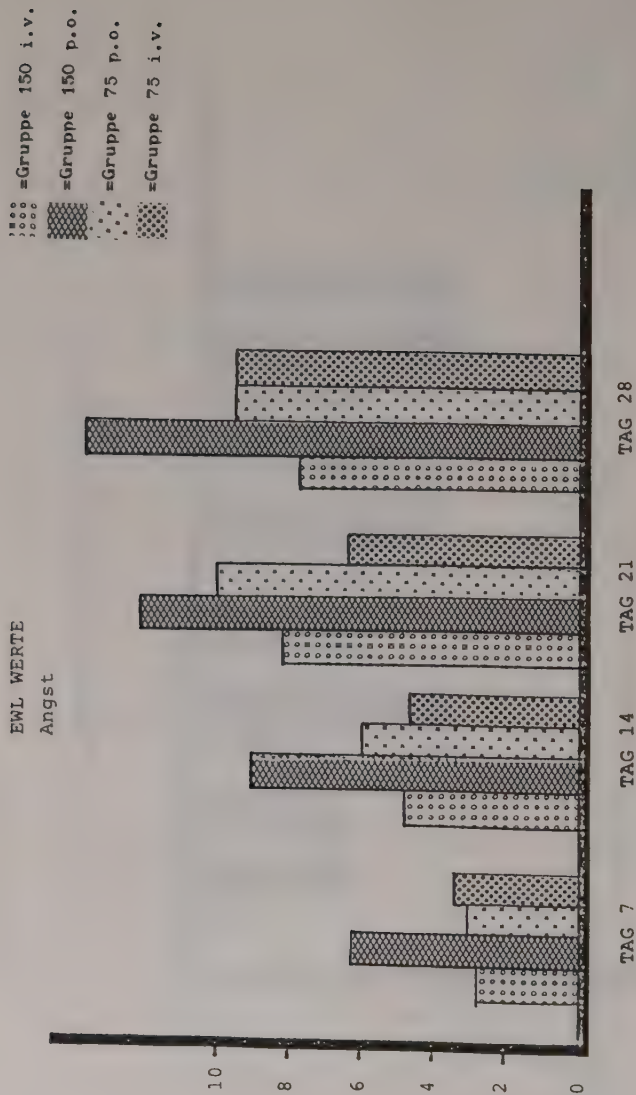
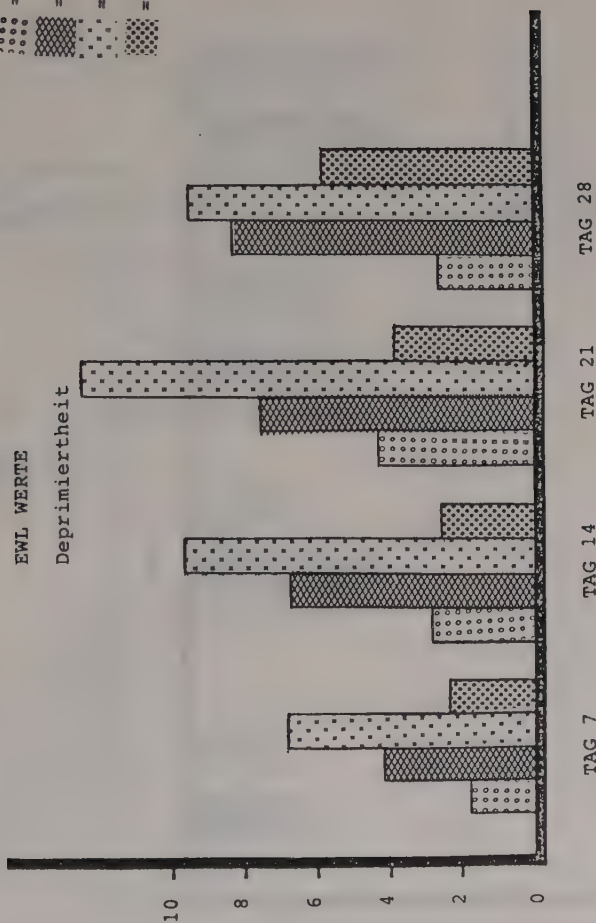


Abb. 7:EWL Werte



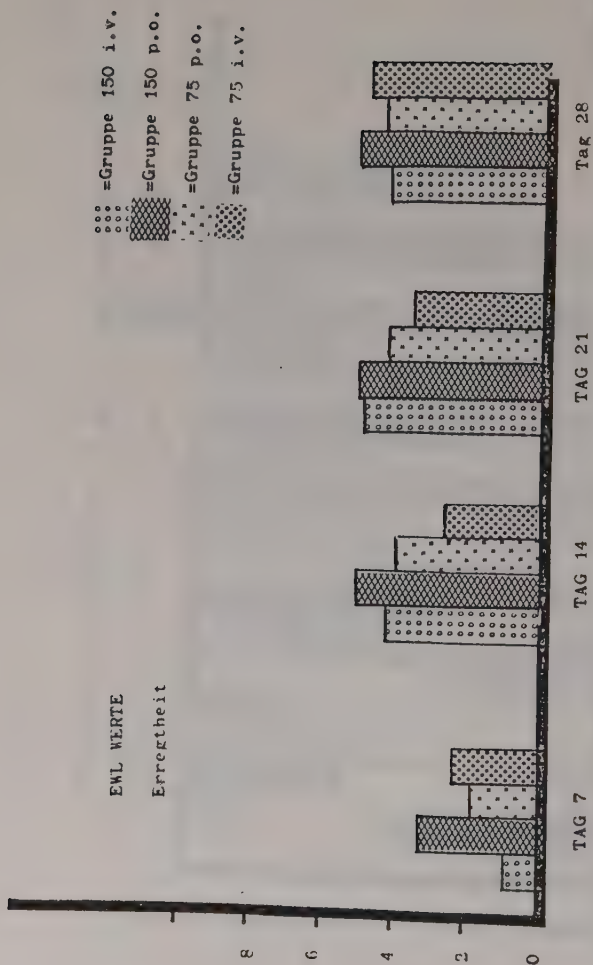
Veränderungen im Vergleich zu Tag 0 (Absolutwerte)

=Gruppe 150 i.v.
 =Gruppe 150 p.o.
 =Gruppe 75 p.o.
 =Gruppe 75 i.v.



Veränderungen im Vergleich zu Tag 0 (Absolutwerte)

Abb. 9:EWL Werte

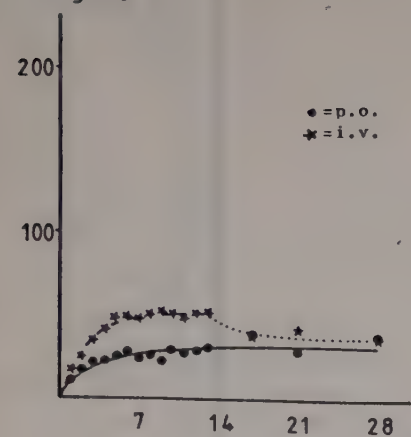


Veränderungen im Vergleich zu Tag 0 (Absolutwerte)

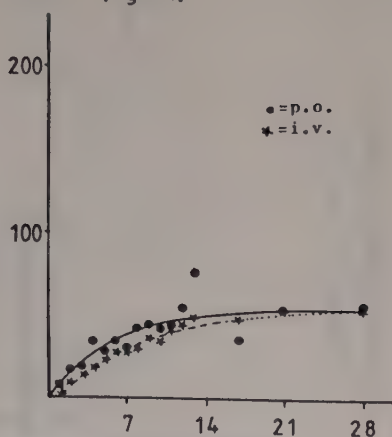
Abb.10:EWL Werte

75 mg CHLORIMIPRAMIN

Cl [ng/ml]

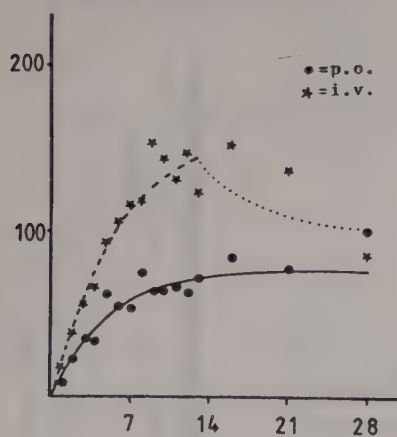


DMCl [ng/ml]



150 mg CHLORIMIPRAMIN

Cl [ng/ml]



150 mg

DMCl [ng/ml]

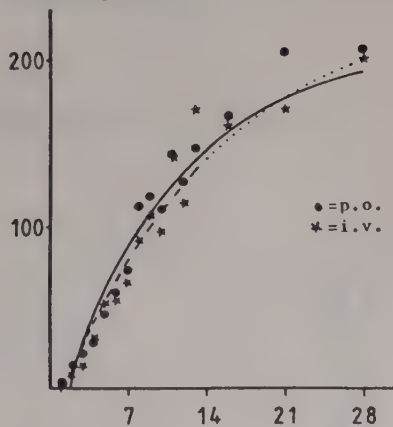
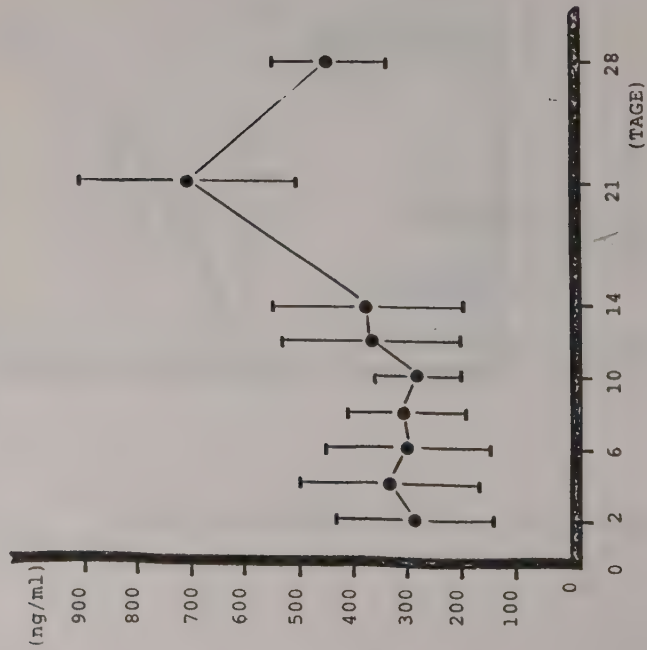


Abb.11: Clomipramin und Desmethyldesmethylclomipramin-Plasmaspiegel

PLASMASPIEGEL PROLAKTIN
GRUPPE 150 mg P.O.



PLASMASPIEGEL PROLAKTIN
GRUPPE 150 mg I.V.

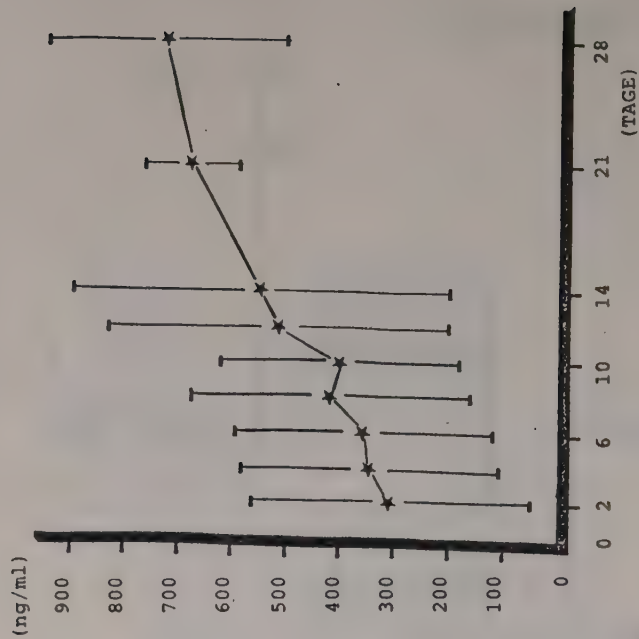


Abb. 12: Plasmaspiegel Prolaktin

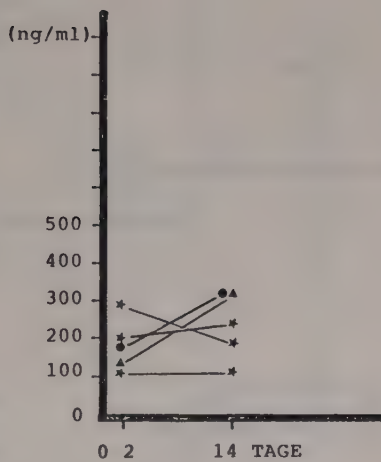
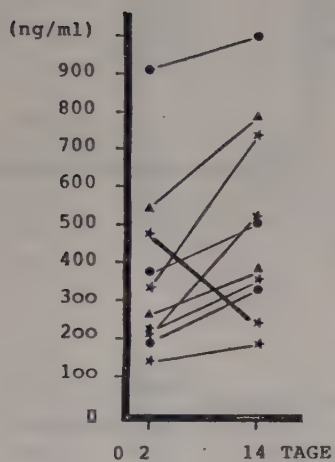


Abb.13:Prolaktin-Plasmaspiegel bei Respondern und Nonrespondern

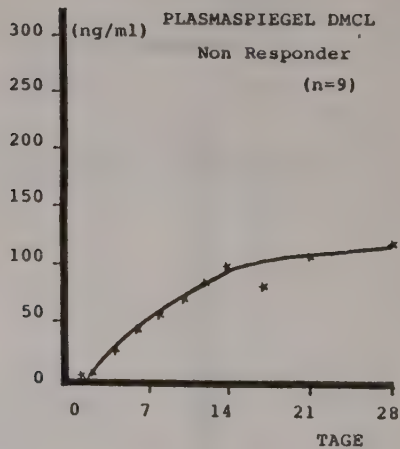
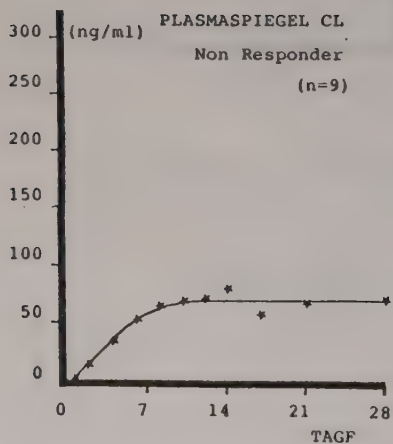
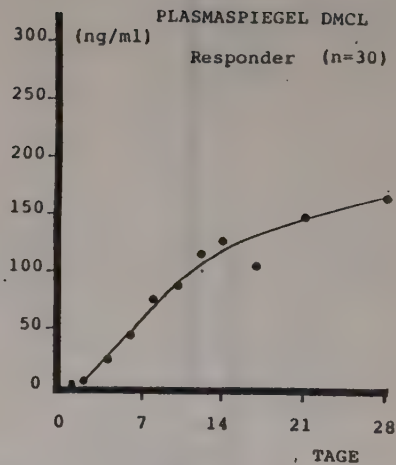
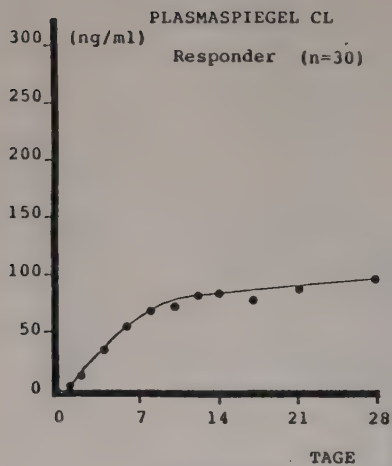


Abb.14:Plasmaspiegel von Clomipramin und Desmethylclomipramin
bei Respondern und Nonrespondern

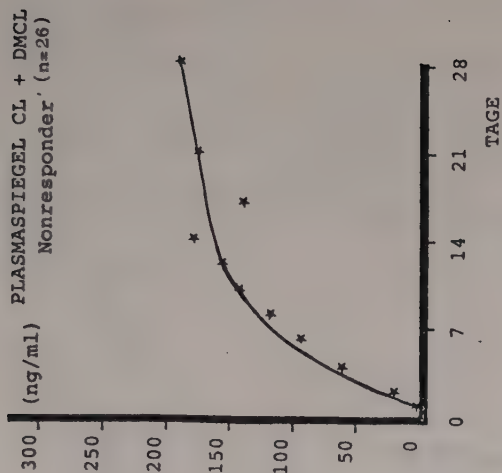
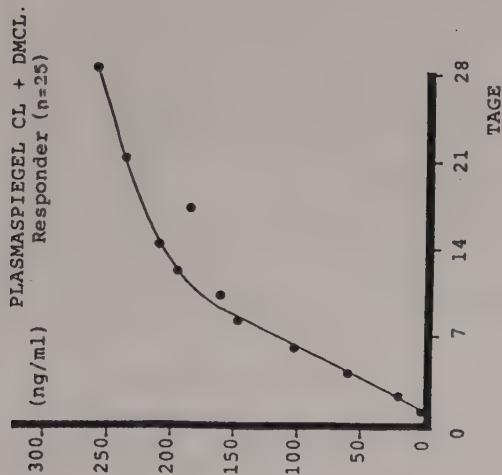


Abb. 15: Summe der Plasmaspiegel von Clomipramin und Desmethyldomipramin
bei Respondern und Nonrespondern

ERFASSUNGSBOGEN

LK Nr.	---
Pat.Nr.	----
Gruppe 1=75 mg oral;2=75 mg i.v.;	----
3=150 mg oral;4=150 mg i.v.	
Beobachtungszeitraum (x-ter Klinikaufenthalt)	---
Alter (Jahre)	---
Größe (cm)	---
Gewicht (kg)	---
Diagnose ICD	-----
DSM-III	-----
Syndrom 1=gehemmt;2=agitiert	---
Typ 1=endogen;2=reaktiv;3=neurotisch	---
Polarität 1=unipolar;2=bipolarI;3=bipolarII	---
psychotisch 1=nein;2=ja	---
Familienanamnese: 1=unauffällig;2=pos.affektiv;	---
3=pos. andere psych. Erkrankung	
Alter bei Ersterkrankung	----
Krank seit x-Jahren	----
x-te Phase	---
Durchschnittl. Phasendauer 1=0-2 Monate;2=2-4 Monate;	
3=1-6 Monate;4=6-8 Monate;	---
5=8 Monate und mehr	
Jetzige Krankheitsdauer 1=bis 1 Woche;2=1-2 Wochen;	---
3=2-1 Wochen;4=mehr als 4Wochen	
Frühere medikamentöse antidepressive Behandlung	---
1=nein;2=ja,mit Clomi;3=ja,mit anderem AD	
4=ja,mit anderem Psychopharmakon	
Erfolg 1=nein;2=unsicher;3=sicher	---

Schlafentzug	1=nein;2=ja, ohne Erfolg;	---
	3=ja, mit fragl. Erfolg, 4=ja, mit sicherem Erfolg	
ECT	1=nein;2=ja, ohne Erfolg	
	3=ja, mit unsicherem Erfolg; 4=ja, mit sicherem Erfolg	---
Schon behandelt in der jetzigen Phase	1=nein;2=ja,	---
RR vor Behandlung:	1=>Alter +100; 2=<Alter +100	---
RR nach Behandlung:	1=>Alter +100; 2=<Alter +100	---
Ratings und Plasmaspiegel:		
Tag 0	1. Infusionstag	HAMD
		BL
Tag 1		HAMD
		BL
Tag 3		HAMD
		BL
Tag 5		HAMD
		BL
Tag 7		HAMD
		BL
Tag 9		HAMD
		BL
Tag 12		HAMD
		BL
Tag 14		HAMD
		BL

		LK-Nr.	---
Pat. Nr.			---
Gruppen Nr.			---
Tag 17	HAND		---
	BL		---
Tag 21	HAND		---
	BL		---
Tag 28	HAND		---
	BL		---

Tag 1	CL		---
	DMCL		---
Tag 2	CL		---
	DMCL		---
Tag 4	CL		---
	DMCL		---
Tag 6	CL		---
	DMCL		---
Tag 8	CL		---
	DMCL		---
Tag 10	CL		---
	DMCL		---
Tag 12	CL		---
	DMCL		---
Tag 14	CL		---
	DMCL		---
Tag 17	CL		---
	DMCL		---
Tag 21	CL		---
	DMCL		---

	LK-Nr.	---
Pat.Nr.		---
Gruppen Nr.		---
Tag 28	CL	---
	DMCI.	---

Tag 0	PRL	---
Tag 2	PRL	---
Tag 4	PRL	---
Tag 6	PRL	---
Tag 8	PRL	---
Tag 10	PRL	---
Tag 12	PRL	---
Tag 14	PRL	---
Tag 17	PRL	---
Tag 21	PRL	---
Tag 28	PRL	---

DMI-Test	vorher GH	---
	nachher GH	---
Drop out	1=nein;2=ja,Unwirksamkeit;3=ja,Unverträglichkeit; 4=Wunsch des Patienten;5=Heilung	---
Therapieerfolg:	1=Responder;2=Mittlerer Responder;3=Nonresponder	---
I-Nr.		-----

Lebenslauf

- geboren am 12.11.1958 in München als Sohn des
Regierungsinspektors Franz Xaver Obermaier
und dessen Gattin Edeltraud.
- 1965-69 Besuch der Volksschule in München
- 1969-78 " des humanistischen Wilhelmsgymnasiums
in München.
- 1979 6-monatiger USA-Aufenthalt, Beschäftigung als
Pflegehelfer in der Nervenlinik der
Universität München und im Bezirkskrankenhaus
Haar.
- 1980 Studium der Forstwissenschaften, Beginn des
Studiums der Humanmedizin.
- 1986 Ärztliche Prüfung.

